

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС®



ДОКТОР

2013
2014
17

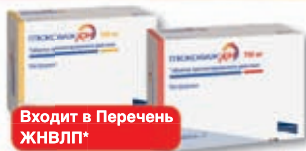


ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ
метформин пролонгированного действия

Уникальная¹ форма метформина
замедленного высвобождения

- Удобство применения – 1 раз в сутки^{2,5}
- Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина³
- Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток⁴
- Оригинальный препарат метформина

Однократный приём – оптимальный контроль
сахарного диабета 2 типа



Входит в Перечень
ЖНВЛП*

1. Патент W099/47128. 2. Timmins P et al. 3. Blonde L et al. 4. Fujioka K et al. 5. Инструкция по применению.

*Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.». Информация для специалистов здравоохранения, ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.ru, www.glucofajlong.ru. Дата выхода рекламы: октябрь 2013 г.

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®



ДОКТОР

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

2013
2014
17

Ежегодный сборник

Москва
ВЕДАНТА
2013

УДК 615.2/3(035)
ББК 52.81я2
Ре31

Главный редактор
Г.Л. Вышковский, акад. МАИ, д.э.н., проф.

Редакционная коллегия:

Ю.Ф. Крылов, акад. МАИ, д.м.н., проф. (зам. гл. ред.);
Е.Г. Лобанова, д.м.н., проф. (зам. гл. ред.);
В.Н. Канивец, директор издательского проекта;
Д.Ю. Малыгин, зав. отделом программного обеспечения;
Н.Д. Чекалина, к.м.н.; в.н.с.;
М.А. Комогорцева зав. отделом информации

Научно-редакционный совет РЛС®:

Ю.А. Александровский, чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф., руководитель отдела пограничной психиатрии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского; **А.А. Баранов**, акад. РАН и РАМН, проф., вице-президент РАМН, директор ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН; **Ю.Н. Беленков**, чл.-корр. РАН, акад. РАМН, д.м.н., проф., проректор ФГОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; **Ю.Б. Белоусов**, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного и педиатрического факультетов ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **А.Л. Верткин**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО МГМСУ; **Н.Н. Володин**, акад. РАМН, проф.; **А.М. Гарин**, акад. РАЕН, д.м.н., проф., главный научный сотрудник ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; **Е.И. Гусев**, акад. РАМН, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **М.И. Давыдов**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; **Л.Б. Лазебник**, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гериатрии и апитерпии ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, главный специалист гастроэнтеролог департамента здравоохранения Москвы; **А.И. Мартынов**, акад. РАМН, проф., зам. генерального директора по науке и новым технологиям ГУП «Медицинский центр Управления делами Мэра и Правительства Москвы», проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ; **М.А. Пальцев**, акад. РАН и РАМН; **В.И. Покровский**, акад. РАМН, д.м.н., проф., директор ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; **С.Б. Середенин**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ФГБУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН; **В.А. Тутельян**, акад. РАМН, проф., директор ФГБУ НИИ питания РАМН; **Р.М. Хаитов**, акад. РАН и РАМН, проф., директор ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА; **Н.Л. Шимановский**, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **Н.Д. Юшук**, акад. РАМН, проф., президент ГОУ ВПО МГМСУ; **В.Н. Ярыгин**, акад. РАМН, проф., зав. кафедрой биологии ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ре31 **Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор: Эндокринология.** — 17-й вып./Под ред. Г.Л. Вышковского. — М.: ВЕДАНТА, 2013. — 688 с.

УДК 615.2/3(035)
ББК 52.81я2

ISSN 1680-3124

Ежегодное справочное издание для врачей, содержащее информацию о зарегистрированных в России лекарственных препаратах. Форма периодического распространения — сборник.

Учредитель ООО «РЛС-ПАТЕНТ».

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-17589 от 09.03.2004 г. зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Цена свободная.



© ВЕДАНТА, издатель, 2013.

© РЛС-ПАТЕНТ, 2013. Все права сохраняются. Никакая часть этого издания не может быть переведена на другой язык, воспроизведена, сохранена в информационно-поисковой системе или передана в любой форме и любыми средствами (электронными, механическими, фотокопировальными и другими) без предварительного письменного разрешения издательства «РЛС-ПАТЕНТ».

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Перечень сокращенных наименований лекарственных форм с их расшифровкой	9
Производители лекарственных средств	11
Перечень лекарственных средств	24
Указатель синонимов	36
Глава 1. Нозологический указатель лекарственных средств по МКБ-10	43
Глава 2. Описания лекарственных средств	48
Глава 3. Описания медицинских приборов	677
Глава 4. Научно-информационные материалы	679
Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия (Взаимодействие гипогликемических пероральных ЛС)	679
Нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы и усиление роста волос (НЛР)	682
Литература	685

ПРЕДИСЛОВИЕ

РЛС® Доктор — авторитетный источник информации о новейших лекарствах, их синонимах и аналогах; входит в серию справочников **Регистр лекарственных средств России® (РЛС®)** и обладает высоким уровнем читательского доверия. За 17 лет было издано и распространено свыше 1 млн экземпляров справочников **РЛС® Доктор**.

Справочник **Доктор. Эндокринология** относится к новому поколению справочников **РЛС®**, существенно отличающихся от традиционных выпусков. Более удобный карманный формат, полноцветная печать и, самое главное, новые возможности для произведения рациональной альтернативной замены, на наш взгляд, позволят максимально полно удовлетворить потребности в информации целевой аудитории — врачей-эндокринологов и специалистов, связанных с лекарственным обеспечением в этой области.

Основной раздел справочника — Глава 2 — содержит расположенные в алфавитном порядке описания основных препаратов, применяемых в эндокринологии. Представляется особенно важным, что приводятся описания не только основных лекарственных средств, но и препаратов, используемых в сопроводительной терапии.

Для удобства врачей справочник **Доктор. Эндокринология** дополнен разделами Перечень лекарственных средств и Указатель синонимов.

Помимо лекарственных средств, описанных в Главе 2, в разделе Перечень лекарственных средств поименованы и некоторые другие препараты (фирм, не участвующих в текущем выпуске **Доктор. Эндокринология**), находящиеся в обращении и имеющие высокий рейтинг спроса и продаж на фармацевтическом рынке России. Основную информацию по ним можно получить из описаний препаратов-синонимов, ссылка на которые приведена в данном перечне.

Раздел Указатель синонимов — уникальный помощник врачей, провизоров, организаторов здравоохранения для поиска и произведения альтернативной замены. В нем в алфавитном порядке приводятся названия действующих веществ или их комбинаций, под каждым из которых даются торговые названия синонимов, их лекарственные формы и индекс их информационного спроса. Этот индекс получен на основе обработки поисковых запросов по лекарствам к базе данных интернет-сайта **RLSNET®.RU**. Итог обработки — индекс информационного спроса (Индекс Вышковского®, I_v), который является результатом преломления усилий по продвижению лекарственных средств на рынок через сознание и практический опыт врачей и пациентов: чем успешней маркетинг для препарата и чем выше его реальные лечебные свойства, тем выше его популярность (I_v).

Отдельная глава данного выпуска содержит научно-информационные материалы по различным аспектам эффективности и безопасности применения лекарственных средств, применяемых в эндокринологии, сведения о побочных действиях и взаимодействиях лекарственных средств, рекламные материалы фирм.

Традиционно для **РЛС®** справочник **Доктор. Эндокринология** снабжен разделами Производители лекарственных средств, Нозологический указатель, списками сокращений и условных обозначений.

Несмотря на то что сотни лучших специалистов приняли участие в подготовке и выверке медицинских и фармацевтических данных, редколлегия не может взять на себя ответственность за их неправильное толкование и связанные с этим негативные последствия.

Выражаем искреннюю благодарность сотрудникам научных учреждений, предприятий и фирм-производителей, принявшим участие в подготовке и выверке данных, а также приносим извинения всем, чьи замечания не были учтены ввиду их несоответствия общим принципам **РЛС®**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД** — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТре — антитрипсиновая единица
АТФ — аденозинтрифосфат
АТФаза — аденозинтрифосфатаза
АЧТВ — активированное частичное тромбoplastиновое время
БАД — биологически активная добавка
ББК — блокаторы кальциевых каналов
БЦЖ (BCG) — бацилла Кальметта — Герена (Bacille de Calmette et de Guerin)
В — вольт
в т.ч. — в том числе
в/а — внутриартериально
в/в — внутривенно
в/к — внутрикочно
в/м — внутримышечно
ВГН — верхняя граница нормы
ВИПома — вирусиндуцированная папиллома
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВЧД — внутричерепное давление
г — грамм
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГТТ — гамма-глутамил-трансфераза
ГТП — гамма-глутамил-транспептидаза
ГК — ГКС — глюкокортикоиды = глюкокортикостероиды
ГМГ-КоА — 3-гидроксиз-3-метилглутарил коэнзим А
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
Да — Дальтон
даД — диастолическое артериальное давление
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы
дес.ложка — десертная ложка
ДМВ-терапия — метод физиотерапии, основанный на лечебном воздействии электромагнитного поля дециметрового диапазона на организм человека
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
др. — другие
ДЦП — детский церебральный паралич
ЕД — единица действия
ЕД (FIP) — единица действия, установленная Международной федерацией фармацевтики (Federation International Pharmaceuticale)
ЕД ЕФ — единица действия по Европейской фармакопее
ЕИК — единица инактивации кининогенов
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
кг — килограмм
КИЕ — калликреиновая ингибирующая единица
ккал — калория
КоА — кофермент А
КОЕ — колониеобразующая единица
КПД — коэффициент полезного действия

БАД. Не является
 лекарственным
 средством (200-ФЗ)
 см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

**ЭФФЕКТИВЕН ПРИ УЗЛОВОМ ЗОБЕ
 И АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ!**

www.endonorm.ru

КФК — креатинфосфокиназа
КЩС — кислотно-щелочное состояние
л — литр
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛПРГ — лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон
ЛД₅₀ — средняя летальная доза
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
лор — оториноларингология
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
ЛТ — лейкотриены
ЛТГ — лютеотропный гормон
м — метр
м² — метр квадратный
м³ — метр кубический
МАО — моноаминоксидаза
масс.% — массовая доля, %
мг — миллиграмм
МЕ — международная единица
мес — месяц
мин — минута
мкг — микрограмм
мкл — микролитр
мкмоль — микромоль
МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза
мл — миллилитр
млн — миллион
млрд — миллиард
мм — миллиметр
мм рт. ст. — миллиметр ртутного столба
мм² — миллиметр квадратный
мм³ — миллиметр кубический
ммоль — миллимоль
МНН — международное непатентованное наименование
МНО — международное нормализованное отношение
мОсм — миллиосмолярность
МПК — минимальная подавляющая концентрация (син. минимальная бактериостатическая концентрация)
МРДЧ — максимальная рекомендуемая доза для человека
МРТ — магнитно-резонансная томография
мэкв — миллиэквивалент
н. — нормальность
нг — нанограмм

НД — нормативная документация
нед — неделя
НПВС = НПВП — нестероидные противовоспалительные средства = нестероидные противовоспалительные препараты
об.% — объемный процент
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ — острое респираторное заболевание
ОЦК — объем циркулирующей крови
п/к — подкожно
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПАВ — поверхностно-активные вещества
ПАСК — парааминосалициловая кислота
ПВ — протромбиновое время
ПВДХ — поливинилиденхлорид
ПВП — поливинилпирролидон
ПВХ — поливинилхлорид
пг — пикограмм
ПГ — простагландин
ПККН — Постоянный комитет по контролю наркотиков
пмоль — пикомоль
ПНЖК — полиненасыщенная жирная кислота
ПУВА-терапия — общая/локальная фотохимиотерапия
ПФОС — перфторанорганические соединения
ПЭ — полиэтилен
ПЭВД — полиэтилен высокого давления
ПЭВП — полиэтилен высокой плотности
ПЭНД — полиэтилен низкого давления
ПЭНП — полиэтилен низкой плотности
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК — рибонуклеиновая кислота
РТГА — реакция торможения гемагглютинации
с — секунда
с. — страница
сАД — систолическое артериальное давление
САКАП — сополимер акриловой кислоты с аллиловым эфиром пентаэритрита
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
см — сантиметр
см. — смотри
см² — сантиметр квадратный
см³ — сантиметр кубический

СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита

ССС — сердечно-сосудистая система

ст.ложка — столовая ложка

СТГ — соматотропный гормон

сут — сутки

т.д. — так далее

т.е. — то есть

т.к. — так как

т.н. — так называемый

т.о. — таким образом

т.п. — тому подобное

тел. (tel.) — телефон

ТТГ — тиреотропный гормон

ТУ — технические условия

Тх — тромбиксан

УВЧ — ультравысокие частоты

уд./мин — удар в минуту

УЕ — условная единица

УЗИ — ультразвуковое исследование

УФ — ультрафиолетовое

ФАТ — фактор, активирующий тромбоциты

ФДЭ — фосфодиэстераза

ФС — фармакопейная статья

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ХГ — хорионический гонадотропин

ХЕ — хлебная единица

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

цГМФ — циклический гуанидинмонофосфат

ЦМВ — цитомегаловирус

ЦНС — центральная нервная система

ЦОГ — циклооксигеназа

ч — час

ч. — часть

ч.ложка — чайная ложка

ЧМТ — черепно-мозговая травма

ЧСС — частота сердечных сокращений

шт. — штук

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиография

ЭЭГ — электроэнцефалография, электроэнцефалограмма

AUC — площадь под кривой «концентрация — время»

AV — атриовентрикулярный

BAN — наименование лекарственного средства, принятое в Великобритании

BANM — наименование лекарственного средства (модифицированное), принятое в Великобритании

BP — Фармакопея Великобритании

C_{max} — максимальная концентрация

C_{min} — минимальная концентрация

C_{ss} — равновесная концентрация

Cl — клиренс

CYP1A1/2 — изофермент цитохрома P450

CYP1A2 — изофермент цитохрома P450

CYP2A6 — изофермент цитохрома P450

CYP2C — изофермент цитохрома P450

CYP2C19 — изофермент цитохрома P450

CYP2C8 — изофермент цитохрома P450

CYP2C9 — изофермент цитохрома P450

CYP2D6 — изофермент цитохрома P450

CYP2D9 — изофермент цитохрома P450

CYP3A4 — изофермент цитохрома P450

CYP3A5 — изофермент цитохрома P450

CYP450 — система ферментов цитохрома P450

DAC — наименование лекарственного средства, принятое в Германии

DCF — наименование лекарственного средства, принятое во Франции

Ig — иммуноглобулин

JAN — наименование лекарственного средства, принятое в Японии

NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

БАД. Не является
 лекарственным
 средством (200-ФЗ)
 см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

ТИРЕОТРОПНОЕ СРЕДСТВО
 РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

www.endonorm.ru

pH — водородный показатель

Ph. Eur. — Европейская Фармакопея

q.s. — в достаточном количестве

QRS — первая фаза желудочкового комплекса, отражающая процесс деполяризации желудочков

QT — продолжительность желудочкового комплекса, отражающая длительность электрической систолы желудочков

$T_{1/2}$ — период полувыведения

T_{max} — время достижения максимальной концентрации (C_{max})

USAN — наименование лекарственного средства, принятое в США

USP — Фармакопея США

V_d — объем распределения

V_{ss} — объем распределения в равновесном состоянии

WPW-синдром — синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта

Ха-фактор — десятый активированный фактор коагуляции крови

$^{\circ}\text{C}$ — градус Цельсия

‰ — промилле

***** — при НДВ: название ВОЗ; при названии нозологической группы: расширение МКБ в РЛС

5-HT — серотонин

♣ — препарат безрецептурного отпуска



— лекарственное средство, включенное в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации



— лекарственное средство, включенное в списки Сильнодействующих и ядовитых веществ

in vitro — процесс или реакция в искусственной среде (в пробирке)

in vivo — процесс или реакция в живом организме

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕННЫХ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ИХ РАСШИФРОВКОЙ

Бальзам д/стоп — бальзам для ухода за кожей стоп

бальзам для приема внутрь и наружн. — бальзам для приема внутрь и наружного применения

В/маточн. терапев. система — внутриматочная терапевтическая система

Гель д/наружн. прим. — гель для наружного применения

гель трансдерм. — гель трансдермальный
гран. гомеопат. — гранулы гомеопатические
гран. д/р-ра для приема внутрь — гранулы для приготовления раствора для приема внутрь

Имплант. — имплантаты

Капли гомеопат. — капли гомеопатические

капс. — капсулы

капс. желатин. мягк. — капсулы желатиновые мягкие

капс. желатин. тверд. — капсулы желатиновые твердые

капс. тверд. — капсулы твердые

кольца ваг. — кольца вагинальные

конц. для р-ра д/инф. — концентрат для приготовления раствора для инфузий

крем ваг. — крем вагинальный

крем д/ног — крем для ног

Лиоф. д/р-ра д/ин. — лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

лиоф. д/р-ра д/инф. — лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

лиоф. д/р-ра для в/в введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

лиоф. д/р-ра для в/м введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

лиоф. д/р-ра для в/м и п/к введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения

лиоф. д/р-ра для в/м и парабульб. введ. — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и парабульбарного введения

лиоф. д/р-ра для п/к введ. — лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. — лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

лиоф. д/сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. — лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия

Мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг — микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия

Набор табл. п.п.о. — набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Пластырь-ТДТС — пластырь — трансдермальная терапевтическая система

пор. д/наружн. прим. — порошок для наружного применения

пор. д/р-ра для приема внутрь — порошок для приготовления раствора для приема внутрь

пор. д/сусп. для приема внутрь — порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

пор. для приема внутрь — порошок для приема внутрь

Р-р д/ин. — раствор для инъекций

р-р д/ин. масл. — раствор для инъекций масляный

р-р д/инф. — раствор для инфузий

р-р д/местн. и наружн. прим. — раствор для местного и наружного применения

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

НОВАЯ ЖИЗНЬ
ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

www.endonorm.ru

р-р д/р-ра для приема внутрь — раствор для приготовления раствора для приема внутрь

р-р для в/в введ. — раствор для внутривенного введения

р-р для в/в и в/а введ. — раствор для внутривенного и внутриартериального введения

р-р для в/в и в/м введ. — раствор для внутривенного и внутримышечного введения

р-р для в/в и п/к введ. — раствор для внутривенного и подкожного введения

р-р для в/в и парабубльб. введ. — раствор для приготовления раствора для внутривенного и парабубльбарного введения

р-р для в/м введ. — раствор для внутримышечного введения

р-р для в/м введ. и приема внутрь — раствор для внутримышечного введения и приема внутрь

р-р для в/м введ. масл. — раствор для внутримышечного введения масляный

р-р для п/к введ. — раствор для подкожного введения

р-р для приема внутрь — раствор для приема внутрь

Салф. — салетка

сбор. лек.-пор. — сбор лекарственный-порошок

смесь сух. — смесь сухая

спрей наз. доз. — спрей для назального применения дозированный

субст. — субстанция

супп. ваг. — суппозитории вагинальные

сусп. для в/м и в/сустав. введ. — суспензия для внутримышечного и внутрисуставного введения

сусп. для п/к введ. — суспензия для подкожного введения

Табл. — таблетки

табл. ваг. — таблетки вагинальные

табл. д/рассас. — таблетки для рассасывания

табл. дисперг. в полости рта — таблетки, диспергируемые в полости рта

табл. жев. — таблетки жевательные

табл. п.о. — таблетки, покрытые оболочкой

табл. п.о. раствор./кишечн. — таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике

табл. п.п.о. — таблетки, покрытые пленочной оболочкой

табл. п.п.о. пролонг. — таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

табл. п.п.о. раствор./кишечн. — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, растворимой в кишечнике

табл. п.п.о. ретард — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ретард

табл. подъязычн. гомеопат. — таблетки подъязычные гомеопатические

табл. пролонг. — таблетки пролонгированного действия

табл. с контролир. высвоб. п.о. — таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой

табл. с модиф. высвоб. — таблетки с модифицированным высвобождением

табл. сублингв. — таблетки сублингвальные

табл. шип. — таблетки для приготовления шипучего напитка

табл./капс. набор — таблеток и капсул набор

Экстр. жидк. для приема внутрь — экстракт жидкий для приема внутрь

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Указатель содержит информацию о производителях лекарственных средств, применяемых в эндокринологии, или их представителях в России. Приведены сокращенное русское наименование производителя, адрес в России и список препаратов или изделий, описания которых размещены в данном выпуске **Доктора**.

Все сведения (логотип, адресные данные, адрес сайта в Интернете, телефоны, факсы, e-mail), помещенные в эту главу, согласованы с производителем.

Ссылки на страницы описаний препаратов приведены прямым шрифтом, на страницы с указанием действующего вещества — курсивом.



АКВИОН (Россия)

125040, Москва,
3-я ул. Ямского поля, 28
тел.: (495) 780-72-34
e-mail: corp@akvion.ru
www.akvion.ru

АЛФАВИТ® ДИАБЕТ

(табл.) 58



ACTELION

Актелион Фармасьютикалз (Швейцария)

Представительство в России: ООО
«Актелион Фармасьютикалс РУС»
127055, Москва,
ул. Новослободская, 23, офис 750
тел.: (495) 258-35-95(94)
www.actelion.com

ЗАВЕСКА® (капс.) 283, 378



Амджен (США)

В России:

ООО «Амджен»

Москва, Пресненская наб., 10, блок С,
4-й эт.

тел.: (495) 641-18-68

факс: (495) 641-18-72

МИМПАРА (табл. п.п.о.) 394, 617

ПРОЛИА™ (р-р для п/к

введ.) 226, 534



ANVI

ЛАБОРАТОРИЯ

anvilaboratory.com

АнвиЛаб (Россия)

Юридический адрес: 141302, Москов-
ская обл., Сергиево-Посадский мунци-
пальный р-н,
городское поселение Сергиев Посад
г. Сергиев Посад, ул. Фестивальная,
10

Почтовый адрес: 115201, Москва, Ка-
ширское шоссе, 22, корп. 4, стр. 7

тел./факс: (495) 921-43-42

www.anvilab.ru

ГЕПАГАРД® (капс.) 198

ГЕПАГАРД АКТИВ®

(капс.) 199

AstraZeneca



АстраЗенека Фармасьютикалз ООО (Россия)

125284, Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1
тел.: (495) 799-56-99

ОНГИЗА® (табл. п.п.о.) 514, 573



150 Years
Science For A Better Life

Байер ХелсКэр АГ (Германия)

В России:

ЗАО «Байер»
107113, Москва,
ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 2
тел.: (495) 231-12-00
факс: (495) 231-12-02
www.bayerhealthcare.ru

Bayer HealthCare, входящая в состав концерна Bayer AG, является одной из ведущих инновационных компаний мира в сфере разработки и производства лекарственных средств и товаров для здравоохранения. Штаб-квартира компании находится в Леверкузене (Leverkusen), Германия. Деятельность субконцерна сосредоточена в таких областях как «Фармацевтика», «Препараты безрецептурного отпуска», «Лечение и экспресс-диагностика диабета» и «Здоровье животных».

Цель Bayer HealthCare — создание и производство препаратов, улучшающих состояние здоровья людей и животных во всем мире.

Байер Фармасьютикалс АГ (Германия)

Подразделение компании
«Байер ХелсКэр АГ» (Германия)

«Bayer HealthCare Pharmaceuticals» — фармацевтическое подразделение «Bau-

er HealthCare AG» — реализует свою продукцию более чем в 100 странах. Продукция компании, поставляемая в Россию, полностью состоит из оригинальных препаратов. На протяжении многих десятилетий она заслуженно пользуется высокой репутацией благодаря неизменному качеству, терапевтической эффективности и максимальной безопасности. Компания «Bayer HealthCare Pharmaceuticals» специализируется на следующих областях медицины, в которых достигнут значительный прогресс: сердечно-сосудистые заболевания и гематология, онкология, офтальмология, женское здоровье, диагностическая визуализация.

АНДРОКУР® ДЕПО (р-р для в/м введ. масл.) 89, 617
АНДРОКУР® (табл.) 89, 617
АНЖЕЛИК® (табл. п.п.о.) 102, 283
ДЖЕС® (табл. п.п.о.) 229, 283
ДЖЕС® ПЛЮС
(табл. п.п.о.) 243, 283
КЛАЙРА (табл. п.п.о.) 265, 299
ЛЕВИТРА® (табл. дисперг. в полости рта) 149, 352
МИРЕНА® (в/маточн. терап. система) 360, 403
НЕБИДО
(р-р для в/м введ.) 418, 577
ЯРИНА® (табл. п.п.о.) 283, 648
ЯРИНА® ПЛЮС
(табл. п.п.о.) 283, 662



Bionorica®

Бионорика (Германия)

Kerschensteinerstr. 11-15 92318
Neumarkt, Germany
tel.: 0049 9181 231-90
fax: 0049 9181 231-265

В России:

119619, Москва,
6-я ул. Новые сады, 2, корп. 1
тел./факс: (495) 502-90-19

факс: (495) 502-90-19
e-mail: bionorica@bionorica.ru
www.bionorica.ru

BIONORICA, the phytoneering company — известная немецкая фармацевтическая фирма, специализирующаяся в области фитотерапии и гомеопатии. В 1933 году Йозеф Попп организовал лабораторию для изучения и производства натуральных лекарственных средств. За прошедшие с этого времени годы небольшая лаборатория трансформировалась в мощное фармацевтическое производство, располагающее собственными плантациями и солидной научно-исследовательской базой.

Неизменный принцип компании заключается в том, чтобы ни один препарат не выходил на рынок до тех пор, пока его эффективность не будет доказана соответствующими испытаниями. Изыскания компании последовательно осуществляются в направлении развития фитотерапевтических активных субстанций относительно к клиническому применению. Также пристальное внимание уделяется аналитическому, фармакологическому и клиническому изучению растений, которые до сих пор не использовались в лечебных целях. Путь, избранный БИОНОРИКОЙ — использование ресурсов природы в лечебных целях, — это путь будущего.

Последовательность и результативность работы компании БИОНОРИКА делают это предприятие, возглавляемое профессором, доктором естественных наук Михаэлем Поппом, настоящим лидером мировой фитомедицины.

БИОНОРИКА не только владеет патентами на производство своих оригинальных препаратов, но и разрабатывает новые лекарства растительного происхождения. Важное направление работы компании — клиническое изучение растительных препаратов и расширение показаний к их применению.

Философия компании БИОНОРИКА на сегодняшнем этапе выражается в термине «Фитониринг» (от «фито» и «инжиниринг»). Это новое направление в фармакологических исследованиях БИОНОРИКИ. Задача данного направления — с помощью самых современных научных методов выявлять высокоэффективные действующие вещества растений и на их основе разрабатывать и производить новые лекарственные препараты. Для БИОНОРИКИ важна преемственность традиции и развитие рационального подхода в фитотерапии. Фитониринг — движение к этой цели.

Препараты компании БИОНОРИКА — это современные лекарственные средства на растительной основе. Поэтому именно фитопрепараты БИОНОРИКИ все чаще становятся лекарствами первого выбора у пациентов, врачей и фармацевтов. Этот успех обязывает фирму не останавливаться на достигнутом. В концепции Фитониринга реализуется убеждение, что из хорошего надо делать лучшее.

КЛИМАДИНОН® (капли для приема внутрь; табл. п.о.) 313
КЛИМАДИНОН® УНО
(табл. п.п.о.) 315
МАСТОДИНОН® (капли для приема внутрь; табл.) 371



ВЕРТЕКС
(Россия)

Россия, 199106, Санкт-Петербург,
ВО, 24-я линия, 27а
тел./факс: (7-812) 329-56-84,
329-30-42
e-mail: vertex@vertex.spb.ru

ДИЛАПРЕЛ® (капс.) 267, 542



Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ (Германия)

D-71034 Boblingen,
Calwer Strasse, 7
tel: (07031) 6204-40
fax: (07031) 6204-31

В России:

117545, Москва, а/я 43,
Варшавское шоссе, 125Ж,
корп. Б, 11-й этаж
тел.: (495) 382-85-56, 725-80-39,
725-80-32
факс: (495) 382-28-01
e-mail: info@woerwagpharma.ru
www.woerwagpharma.ru

ВИТАМИНЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ

(табл.)	172
МАГНЕРОТ® (табл.)	369, 371
МИЛЬГАММА® (р-р для в/м введ.)	387, 528
МИЛЬГАММА®	
КОМПОЗИТУМ (драже)	123, 390
МИЛЬГАММА® КРЕМ ДЛЯ УХОДА ЗА НОГАМИ (крем д/ног)	393
ТИОГАММА® (конц. для р-ра д/инф.; р-р д/инф.; табл. п.о.)	577, 582



ГЕРОФАРМ (Россия)

197022, Санкт-Петербург, ул. Академи-
ка Павлова, д. 5, литер В, пом. 46Н
тел./факс: (812) 703-79-75
e-mail: inform@geropharm.ru
www.geropharm.ru

РЕТИНАЛАМИН® (лиоф. д/р-ра для в/м и парабульт. введ.)	559
РИНСУЛИН® НПХ (суп. для п/к введ.)	289, 560
РИНСУЛИН® Р (р-р д/ин.)	289, 564



Джензайм Корпорэйшн (США)

В России:

ЗАО «Авентис Фарма»
Юридический адрес: 125009, Москва,
ул. Тверская, 22
Почтовый адрес: 125009, Москва,
ул. Тверская, 22
тел.: +7 (495) 721-14-00
факс: +7 (495) 721-14-11

ЦЕРЕЗИМ® (лиоф. д/р-ра д/инф.)	288, 612
-----------------------------------	----------



ДИЖАФАРМ (Россия)

352631, Краснодарский край,
г. Белореченск, ул. Красная, 27Ж
ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО:
129515, Москва,
ул. Академика Королева, 8, корп. 1
тел.: (495) 971-70-19
e-mail: dijav@mail.ru
www.milife.ru

Региональные представители:

Благовещенск Амурской обл. —
тел.: (4162) 52-43-31
Брянск — тел.: (4832) 69-18-74
Волгоград — тел.: (8442) 23-04-94

Ижевск — тел.: (3412) 58-97-76,
58-70-63, 58-70-74
Иркутск — тел.: (3952) 20-12-08
Калининград — тел.: (4012) 21-97-91
Калуга — тел.: (4842) 56-03-14
Краснодар — тел.: (8612) 68-48-85,
65-97-10
Майкоп — тел.: (87722) 4-50-07
Нижегород —
тел.: (8312) 34-32-08
Новосибирск — тел.: (3832) 33-38-20
Омск — тел.: (3812) 25-13-42,
25-06-34
Ростов-на-Дону —
тел.: (8632) 91-30-63
Санкт-Петербург —
тел.: (812) 317-91-75
Томск — тел.: (3822) 41-89-45
Тюмень — тел.: (3452) 20-41-47,
20-03-92
Чита — тел.: (3022) 41-02-17

МИЛАЙФ+СЕЛЕН (капс.) . . . 226, 378

МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ

(капс.) 226, 378

МИЛАЙФ® (пор. д/наружн.

прим.; пор. для приема внутрь;

субст.; табл.) 226, 378



КРКА (Словения)

В России:

123022, Москва, ул. 2-я Звенигород-
ская, 13, стр. 41, 5-й эт.
тел.: (495) 981-10-95
факс: (495) 981-10-91
www.krka.ru

БИЛОБИЛ® (капс.) 134, 200

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ

(капс.) 136, 200

ЛОРИСТА® (табл. п.п.о.) 361

ОРСОСЛИМ (капс.) 522

ОРСОТЕН® (капс.) 522, 523



Лаборатории Сервьё (Франция)

В России:

Представительство АО «Лаборатории
Сервьё»

115054, Москва, Павелецкая пл., 2,
стр. 3

тел.: (495) 937-07-00

факс: (495) 937-07-01

Ведущая независимая компания «Сервьё» — вторая по величине французская фармацевтическая компания в мире — представлена в 140 странах на 5 континентах. Оборот компании в 2011 году составил 3,9 млрд. евро. 90% продаж компании осуществляется за пределами Франции. Более 25% торгового оборота инвестируется в исследования и разработку новых препаратов. 798 млн. упаковок было произведено в 2011 году. Вклад в экспорт Франции: 29% сальдо торгового баланса Франции в фармацевтическом секторе. В декабре 1995 года компания расширила свое влияние, присоединив EGIS, вторую по величине фармацевтическую компанию Венгрии. Количество сотрудников компании «Сервьё» в мире — 20000 человек, из них 3000 — занимаются научно-исследовательской деятельностью.

Портфолио компании «Сервьё» на российском рынке — 18 препаратов — сосредоточено на лечении в первую очередь хронических заболеваний. Большинство препаратов таблетированные. Они предназначены для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая венозная недостаточность); сахарного диабета; нейропсихических расстройств (депрессии, болезнь Паркинсона, нарушения памяти и внимания); а также остеопороза и респираторных заболеваний.

Распределение терапевтических классов в портфеле Сервье

51% — сердечно-сосудистые заболевания; 19% — хронические заболевания вен; 17% — респираторные заболевания; 8% — сахарный диабет; 4% — нейропсихиатрия; 1% — остеопороз; 0,2% — онкологические заболевания.

Кардиология:

Престариум А (периндоприла аргинин); Престанс (периндоприла аргинин + амлодин); Арифон (индапамид 2,5 мг); Арифон ретард (индапамид 1,5 мг); Нолипрел А (периндоприла аргинин + индапамид); Нолипрел А форте (периндоприла аргинин + индапамид); Нолипрел А Би-форте (периндоприла аргинин 10 мг + индапамид 2,5 мг); Кораксан (ивабрадин); Предуктал МВ (триметазидин 35 мг).

Эндокринология:

Диабетон МВ (гликлазид 60 мг).

Онкология:

Мюстофоран (фотемустин).

Ревматология:

Бивалос (стронция ранелат).

Флебология:

Детралекс (микронизированная флавоноидная фракция).

Лор-патология:

Биопарокс (фузафунгин); Эреспал (фенстирид)

Неврология и психиатрия:

Вальдоксан (агомелатин 25 мг); Проноран (пирибедил 50 мг).

С целью развития представительской деятельности филиала компании «Сервье» в России, отвечая на потребности российского здравоохранения, в 2003 году исследовательская группа «Сервье» приняла решение о строительстве собственного фармацевтического завода «Сердикс» в Софьино, на юге Московской области.

В настоящее время «Сердикс» представляет собой современный завод, где все производственные процессы осуществляются на высокотехнологичном оборудовании и соответствуют стандартам «Надлежащей производственной прак-

тики» — GMP (Good Manufacturing Practice).

Основная задача завода «Сердикс»:

- производство всех препаратов компании «Сервье» в России;
- развитие высокого уровня конкурентоспособности;
- сохранение лидерства в соблюдении стандартов GMP.

БИВАЛОС® (пор. д/сусп. для приема внутрь) 125, 573
ДИАБЕТОН® МВ (табл. с модиф. высвоб.) 202, 257
НОЛИПРЕЛ® А
 (табл. п.п.о.) 288, 476



Материя Медика Холдинг НПФ ООО (Россия)

127473, Москва,
 пер. 3-й Самотечный, 9
 тел.: (495) 684-43-33
 e-mail: moffice@materiamedica.ru
 www.materiamedica.ru

ДИЕТРЕССА (табл. д/рас-
 сас.) 265



МЕРК СЕРОНО

Подразделение компании Мерк КГаА (Германия)

В России:
 ООО «Мерк»
 125445, Москва,
 ул. Смольная, 24 Д
 тел.: (495) 937-33-04
 факс: (495) 937-33-05
 e-mail: office@merck.de
 www.merck.ru
 www.merckserono.ru

ГОНАЛ-Ф® (лиоф. д/р-ра для п/к введ.)	221, 603
ЛУВЕРИС® (лиоф. д/р-ра для п/к введ.)	365, 369
САЙЗЕН® (лиоф. д/р-ра для п/к введ.)	567, 573



Мукус Фарма ГмбХ и Ко. КГ (Германия)

В России:

Представительство
в Санкт-Петербурге:
191186, Санкт-Петербург,
ул. Миллионная, 11
тел.: (812) 315-92-95
факс: (812) 314-02-62
e-mail: mucos@mucos.ru
www.mucos.ru

Представительство в Москве:
121059, Москва, ул. Киевская, 14
тел.: (495) 231-27-31
e-mail: msk@mucos.ru

ВОБЭНЗИМ (табл. п.о. рас- твор./кишечн.)	173
---	-----



Натива ООО (Россия)

143401, Московская обл., Красногор-
ский р-н,
г. Красногорск, ул. Октябрьская, 13
тел.: (495) 502-16-43
e-mail: nativa-info@mail.ru

БЕПРЕНА (спрей наз. доз.)	149, 296
НАТИВА (табл.)	229, 415



Новартис Фарма (Швейцария)

В России:

ООО «Новартис Фарма»
115035, Москва,
ул. Садовническая, 82, стр. 2
Бизнес-центр «Аврора»
тел.: +(7 495) 967-12-70
факс: +(7 495) 967-12-68
www.novartis.com

ГАЛВУС (табл.)	171, 179
ГАЛВУС МЕТ (табл. п.п.о.)	172, 186



Ново Нордиск А/О (Дания)

В России: Представительство компа- нии Ново Нордиск А/С

119330, Москва,
Ломоносовский просп., 38
тел.: (495) 956-11-32
факс: (495) 956-50-13
телефон горячей линии: 8 800
333-37-06
(звонок по России бесплатный)
www.novonordisk.ru, www.novonor-
disk.com

ВИКТОЗА® (р-р для п/к введ.)	154, 361
ЛЕВЕМИР® ПЕНФИЛЛ® (р-р для п/к введ.)	289, 327
ЛЕВЕМИР® ФЛЕКСПЕН® (р-р для п/к введ.)	289, 339
НОВОМИКС® 30 ПЕНФИЛЛ® (сусп. для п/к введ.)	288, 423
НОВОМИКС® 30 ФЛЕКСПЕН® (сусп. для п/к введ.)	288, 434
НОВОНОРМ® (табл.)	447, 555
НОВОРАПИД® ПЕНФИЛЛ® (р-р для в/в и п/к введ.)	289, 455

НОВОРАПИД®
ФЛЕКСПЕН® (р-р для в/в и
 п/к введ.) 289, 465
НОРДИТРОПИН®
НОРДИЛЕТ® (р-р для п/к
 введ.) 491, 573



Олайнфарм (Латвия)

В России:

Представительство АО «Олайнфарм»
 115193, Москва,
 ул. 7-я Кожуховская, 20
 тел./факс: (495) 679-07-83
www.olainfarm.ru

ВАЗОМАГ
 (капс.; р-р д/ин.) 145, 373



Пабяницкий фармацевтический завод Польфа АО (Польша)

Poland, ul. Pilsudskiego, 5,
 95-200 Pabianice
 tel.: (4842) 225 05 55
 fax: (4842) 225 05 71; 225 05 54
 e-mail: office@adamed.com.pl
www.adamed.com.pl

В России:

Представительство ООО «Польфа»
 (Польша):
 121248, Москва,
 Кутузовский пр. 7/4, корп. 5, оф. 12
 тел.: (499) 243-16-63

факс: (499) 243-77-27
 e-mail: info@polfa.msk.ru

ПОЛЬКОРТОЛОН (табл.) ... 528, 592



Пептид Био (Россия)

123100, Москва,
 ул. Мантулинская, 7, стр. 6
 тел.: (499) 504-88-98
 e-mail: info@peptidebio.ru
www.peptidebio.ru

ПАНКРАГЕН® (капс.) 527



ПИК-Фарма

ПИК-ФАРМА (Россия)

125047, Москва,
 Оружейный пер., 25, стр. 1
 тел./факс: (495) 925-57-00
 e-mail: pikfarma@pikfarma.ru
www.pikfarma.ru

ЭЛЬКАР® (р-р для приема
 внутрь) 360, 631



Промо-Мед (Россия)

129090, Москва, просп. Мира, 13, стр. 1,
 оф. 106
 тел./факс: (495) 640-25-28/27
www.promo-med.ru

РЕДУКСИН® (капс. желатин.
 тверд.) 542, 573



**Пфайзер Эйч. Си. Пи.
Корпорэйшн (США)**

В России:

123317, Москва, Пресненская наб.,
д. 10,
БЦ «Башня на Набережной»
(Блок С)
тел.: (495) 287-50-00
факс: (495) 287-53-00
www.pfizer.com
www.pfizer.ru

ДОСТИНЕКС® (табл.) 278, 292



САНОФИ-АВЕНТИС

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп» (Франция)

В России:

125009, Москва,
ул. Тверская, 22
тел.: +7 (495) 721-14-00
факс: +7 (495) 721-14-11
www.sanofi-aventis.ru

АМАРИЛ® (табл.) 66, 202
АМАРИЛ® М (табл. п.п.о.) 76, 202
АПИДРА® СОЛОСТАР® (р-р
для п/к введ.) 111, 289
БИДЖИСТАР (система для
измерения уровня глюкозы
крови) 677
ЛАНТУС® СОЛОСТАР® (р-р
для п/к введ.) 289, 317
ТРЕНТАЛ® 400 (табл. п.п.о.
пролонг.) 528, 587
ТРЕНТАЛ® (конц. для р-ра
д/инф.; табл. п.п.о. рас-
твор./кишечн.) 528, 587



SANDOZ

Сандоз ЗАО (Россия)

Представительство в России ЗАО

«Сандоз»
123317, Москва, Пресненская наб., 8,
стр. 1
комплекс «Город столиц»
тел.: (495) 660-75-09
факс: (495) 660-75-10
e-mail: Sandoz.Russia@sandoz.com

КАЛЬЦИЙ САНДОЗ®

ФОРТЕ (табл. шип.) 293, 296
ФОРОЗА® (табл. п.п.о.) 58, 603



Такеда

В России:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

Офис в Москве:

119048, Москва,
ул. Усачева, 2, стр. 1, Бизнес-Центр
«Фьюжн-Парк»
тел.: (495) 933-55-11(5226)
моб.: +7 916-757-92-32
www.nycomed.ru

АКТОВЕГИН® (р-р д/инф.; р-р
д/инф.; табл. п.п.о.) 53
ГЛЮКОВАНС®
(табл. п.п.о.) 202
ГЛЮКОФАЖ®
(табл. п.п.о.) 210, 378
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (табл.
пролонг.) 215, 378
ЙОДБАЛАНС™
(табл.) 289, 292
ТИРОЗОЛ®
(табл. п.п.о.) 577, 582
ЭУТИРОКС®
(табл.) 361, 641

TEVA

Тева (Израиль)**В России:**

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 10, корп. 2
Бизнес-Центр «Конкорд», сектор А,
эт. 3, сектор Б, эт. 8
тел.: (495) 644-22-34
факс: (495) 644-22-35/36
www.teva.ru

АГАЛАТЕС (табл.) 48, 292
АЛЬФА Д₃-ТЕВА (капс.) 61, 66
ТЕВАНАТ® (табл.) 58, 573
ФИНЛЕПСИН® РЕТАРД
(табл. пролонг.) 296, 593

**Техномедсервис
(Россия)**

Юридический адрес:
105318, Москва,
ул. Мироновская, 33, стр. 28
Почтовый адрес:
105318, Москва,
ул. Мироновская, 33, стр. 28
тел.: (495) 739-50-52
факс: (495) 234-46-99
e-mail: info@derinat.ru
www.derinat.ru

ЗАО «ФП «Техномедсервис» основано в 1994 г. для разработки, производства и реализации ЛС нового поколения на основе природной ДНК. Предприятие осуществляет полный цикл производства: от субстанций до готовых ЛС. Компания является правообладателем патента на технологию серийного выпуска препаратов. С 2004 г. продукция фирмы изготавливается по международному стандарту качества GMP. Сырье для производства субстанции приобретает в России, а все упаковочные

материалы (стекло, флаконы, колпачки и т.д.) закупаются за рубежом. С 2007 г. ЗАО «ФП «Техномедсервис» стало обладателем сертификата ISO 9001:2000, что подтверждает соответствие международным требованиям Системы менеджмента качества. Сейчас в портфель компании входят растворы **Дерината** и **Ферровира** для внутримышечных инъекций, раствор **Дерината** с капельницей и без нее для местного применения.

ЗАО «ФП «Техномедсервис» неоднократно награждалось престижными дипломами и премиями. В 1997 г. Русским биографическим институтом препарат **Деринат** был провозглашен «Лекарством года». В 2000 г. компания стала лауреатом конкурса «Предприятие 21-го века». Фирма является официальным партнером Гильдии поставщиков Кремля, имеет благодарность Президента Российской Федерации, за большой вклад в становление отечественной экономики. Одна из последних наград — международная премия «Профессия — Жизнь» за достижения в области медицинского производства.

ДЕРИНАТ® (р-р д/местн. и наружн. прим.) 226, 418

**Ф-Синтез ЗАО (Россия)**

Юридический адрес: 143422, Московская обл. Красногорский р-н, с. Петрово-Дальнее
тел./факс: (495) 608-13-80
тел. (495) 608-33-80
Фактический адрес: 127051, Москва, Б.Сухаревский пер., 26, стр. 1
тел./факс (495) 608-13-80
тел. (495) 608-33-80
e-mail: info@f-sintez.ru
http://f-sintez.ru

БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ
(спрей наз. доз.) 138
БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС
(лиоф. д/сусп. для в/м введ.
пролонг.) 138, 141
ОКТРЕОТИД® ФСИНТЕЗ
(р-р для в/в и п/к введ.) 501
ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС
(мк/сферы д/сусп. для в/м
введ. пролонг.) 501, 506
РЕЗОКЛАСТИН ФС (конц.
для р-ра д/инф.) 288, 550

FERRING

PHARMACEUTICALS

Ферринг Фармасетикалз Б.В. (Нидерланды)

В России:

Москва,

Космодамианская наб., 52, стр. 4

тел.: (495) 287-03-43

факс: (495) 287-03-42

e-mail: info@ferring.ru

МЕНОПУР® (лиоф. д/р-ра
для в/м введ.) 374, 378



Фитопанация (Россия)

125009, Москва, ул. Тверская, 19/31,
стр. 1, оф. 45

тел.: (495) 380-34-11, 380-34-15,

580-14-33

факс: (901) 522-02-29, (495)

380-34-15

e-mail: mail@fitopanacea.ru;

fitopanacea@mail.ru

www.fitopanacea.ru

ЭНДОНОРМ® (капс.) 634

Shire

Шайер Фармасьютикал Контракте Лимитед (Великобритания)

В России:

121099, Москва,

Смоленская площадь, 3

Смоленский Пассаж, Регус

тел.: +7 (495) 981-34-91

факс: +7 (495) 937-82-00

www.shire.com

РЕПЛАГАЛ (конц. для р-ра
д/инф.) 53, 555

ЭЛАПАЗА® (конц. для р-ра
д/инф.) 288, 624

STADA

C I S

ШТАДА СНГ (Россия)

603950, Нижний Новгород,

ул. Салганская, 7

тел.: +7 (831) 278-80-88

факс: +7 (831) 430-72-13

Московское представительство

STADA CIS:

119017, Москва,

ул. Б. Ордынка, 44, стр. 4

тел.: +7 (495) 797-31-10

факс: +7 (495) 797-31-11

www.stada.ru

STADA CIS — российский холдинг в составе международной Группы компаний STADA AG, объединяющий ведущие компании отечественного фармацевтического рынка — НИЖФАРМ, МАКИЗ-ФАРМА и ХЕМОФАРМ.

Производство холдинга представлено четырьмя производственными площадками: НИЖФАРМ (Нижний Новгород), МАКИЗ-ФАРМА (Москва), СКОПИН-ФАРМ (Рязанская область), ХЕМОФАРМ (Обнинск, Калужская обл.). Все

производственные площадки холдинга соответствуют международным стандартам GMP.

На сегодняшний день объединенный продуктовый портфель STADA CIS включает более 150 наименований лекарственных препаратов различных АТС-классов и форм выпуска. При формировании портфеля STADA CIS уделяет приоритетное внимание препаратам, применяемым в гастроэнтерологии, неврологии, гинекологии, кардиологии, урологии, при заболеваниях костно-мышечной системы, и противовирусным средствам.

Деятельность холдинга STADA CIS направлена на максимально полное выявление и удовлетворение потребностей, связанных с улучшением здоровья потребителей, предпочитающих современные и эффективные лекарственные средства.

КАРДИОНАТ (капс.; р-р

д/ин.) 296, 373

ЭСЛИДИН® (капс.) 636



Эвалар (Россия)

659332, Алтайский край,
г. Бийск, ул. Социалистическая, 23/6
тел./факс: (3854) 39-00-60, 39-00-84
e-mail: vacor@evalar.ru
www.evalar.ru

Представительство в Москве:
119590, Москва, ул. Довженко, 4,
корп. 1
тел./факс: (495) 783-10-00
e-mail: delo@evalar-mos.ru

Горячая линия:
Москва — тел.: (495) 921-40-74
Санкт-Петербург — (812) 454-00-03

АТЕРОКЛЕФИТ® (экстр.

жидк. для приема внутрь) ... 119

ГИНКОУМ® (капс.) 200



ЭГИС Фармацевтический завод ОАО (Венгрия)

H-1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38,
Hungary
tel.: (36 1) 803-55-55
fax: (36 1) 803-55-29

В России:

Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия),
г. Москва
121108, Москва, ул. Ивана Франко, 8
тел.: (495) 363-39-66
факс: (495) 789-66-31
e-mail: moscow@egis.ru
www.egis.ru

Век охраны здоровья

В 2013 году ОАО фармацевтический завод «ЭГИС» празднует свой столетний юбилей со дня своего основания. За эти годы продуктовый портфель компании был обновлен несколько раз, но одно никогда не менялось: обязательство «ЭГИС» в сфере исследований, разработки и производства высококачественных препаратов, направленное на охрану здоровья, качества и жизни.

«ЭГИС» встретил новое тысячелетие обширным обновлением: вместе с модернизацией своих производственных фабрик, компания вышла на новые рынки и терапевтические области, расширяя продуктовый портфель новыми препаратами и увеличивая инвестиции в инновации.

На заре второго столетия в истории компании начинается новая глава: она выходит на один из самых передовых и динамичных рынков в области медицины - рынок биотехнологических препаратов.

На передовой научных исследований и разработок

Фармацевтический завод «ЭГИС» накопил 80-летний опыт в области научных исследований и разработок. Ежегодно

«ЭГИС» тратит 9% от объема продаж — это более 40 млн. евро — на научные исследования и разработки, став одной из самых активно инвестирующих компаний в научно-исследовательскую деятельность среди всех промышленных предприятий в Центральной и Восточной Европе.

Согласно результатам 2011/2012 финансового года, компания получила 2822 регистрационных свидетельства, из них 2501 — за рубежом и 321 — в Венгрии. Достойные результаты в области разработок лекарственных препаратов компании «ЭГИС» были признаны и удостоены 7 престижных наград за внедрение инноваций в течение последних двух десятилетий.

В 2012 году фармацевтический завод «ЭГИС» открыл новую фармацевтическую исследовательскую лабораторию и опытный завод, построенный по последнему слову техники, а также новые аналитические исследовательские лаборатории в Будапеште и Кёрменде. Цель компании заключается в постоянно расширяющемся ассортименте препаратов, которые обеспечивают современное лечение и способствуют улучшению качества жизни пациентов, а в результате создает все условия для долгой и здоровой жизни.

От молекул до мирового рынка

Деятельность компании охватывает все звенья производственно-сбытовой фармацевтической цепочки: от исследований и разработок, производства активных фармацевтических ингредиентов и готовой продукции до продаж и маркетинга. Это позволяет компании полностью контролировать качество своей продукции на протяжении срока годности и быть более чувствительными к изменениям в рыночных условиях.

В настоящее время ассортимент продукции «ЭГИС» насчитывает 531 препарат (различных форм и дозировок), которые относятся к 137 группам препаратов и содержат 119 видов активных ингредиентов. Компания «ЭГИС» имеет филиалы и представительства в 18 странах мира, продукция представлена почти в 60 странах.

БЕТАДИН® (р-р д/местн. и наружн. прим.).....	123, 528
ХАРТИЛ® (табл.).....	542, 606
ЭГИЛОК® (табл.).....	378, 617



эспарма ГмбХ (Германия)

Seepark 7 D-39116 Magdeburg

В России:

115114, Москва, ул. Летниковская, 16, оф. 306

тел.: +7 (499) 579-33-70

факс: +7 (499) 579-33-71

e-mail: info@esparma-gmbh.ru

Компания «Эспарма ГмбХ», основанная в 1875 году в городе Магдебурге, является немецким фармацевтическим производителем с многолетней историей и традициями.

В настоящее время «Эспарма ГмбХ» — современное и динамично развивающееся предприятие в Германии, занимающееся производством и распространением лекарственных препаратов, широко известных и применяемых в различных областях медицины, таких как урология, диабетология, неврология.

Многие препараты производства «Эспарма ГмбХ» за долгое время зарекомендовали себя не только в Германии, но и в России своим высоким качеством, эффективностью и безопасностью. Некоторые лекарственные средства не имеют аналогов.

BALSAMED БАЛЬЗАМ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА ЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ СТОП (бальзам

д/стоп)..... 121

BALSAMED INTENSIV БАЛЬЗАМ ДЛЯ ИНТЕНСИВНОГО ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА ЗА СУХОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ

СТОП (бальзам д/стоп).... 121

ЭСПА-ЛИПОН (конц. для

р-ра д/инф.; табл. п.п.о.)..... 582, 638

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данном перечне в алфавитном порядке представлены торговые названия препаратов, вошедшие в данный выпуск **Доктор. Эндокринология 2013**.

Рядом с торговыми названиями препаратов указаны их лекарственные формы, название действующего вещества (для монокомпонентных препаратов) или комбинации действующих веществ, а для препаратов-участников **Доктор. Эндокринология 2013**, кроме того, и название фирмы-производителя. Для каждого описанного препарата (препараты-участники) прямым шрифтом указан номер страницы в Главе 2 или 3.

Особенностью перечня является то, что он дополнен сведениями о препаратах, не участвующих в этом выпуске, но находящихся в обращении и имеющих высокий рейтинг спроса и продаж на фармацевтическом рынке России. Эти препараты не имеют собственных описаний в Главе 2, но при наличии информационной замены в виде описания препарата-синонима, указывается номер страницы соответствующего описания в Главе 2.

Отсутствие номеров страниц при торговом названии препарата в алфавитном перечне означает, что препарат не имеет ни собственного описания в Главе 2 данного выпуска, ни информационной замены в виде описания препарата-синонима.

BALSAMED INTENSIV БАЛЬЗАМ ДЛЯ ИНТЕНСИВНОГО ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА ЗА СУХОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ СТОП: бальзам д/стоп (<i>esparma GmbH</i>)	121
BALSAMED БАЛЬЗАМ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА ЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ СТОП: бальзам д/стоп (<i>esparma GmbH</i>)	121
L-ТИРОКСИН: табл. (<i>Левотироксин натрия*</i> , см. ЭУТИРОКС®)	641
L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛИН-ХЕМИ: табл. (<i>Левотироксин натрия*</i> , см. ЭУТИРОКС®)	641
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛИН-ХЕМИ: табл. (<i>Левоти-</i>	

<i>роксин натрия*</i> , см. ЭУТИРОКС®)	641
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛИН-ХЕМИ: табл. (<i>Левотироксин натрия*</i> , см. ЭУТИРОКС®)	641
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛИН-ХЕМИ: табл. (<i>Левотироксин натрия*</i> , см. ЭУТИРОКС®)	641
L-ТИРОКСИН-АКРИ®: табл. (<i>Левотироксин натрия*</i> , см. ЭУТИРОКС®)	641
L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®: табл. (<i>Левотироксин натрия*</i> , см. ЭУТИРОКС®)	641
АБЕРГИН®: табл. (<i>Бромокриптин*</i>)	
АВАНДАМЕТ: табл. п.п.о. (<i>Метформин* + Росиглитазон*</i>)	



- АВАНДИЯ™**: табл. п.п.о. (*Росиглитазон**)
- АГАЛАТЕС**: табл. (*Каберголин**)
(*Teva*) 48, 292
- АГАПУРИН®**: р-р д/ин. (*Пентоксифиллин**, см. ТРЕНТАЛ®) 587
- АКВАДЕТРИМ**: капли для приема внутрь (*Колекальциферол**)
- АКЛАСТА**: р-р д/инф. (*Золедроновая кислота**)
- АКОРТА**: табл. п.п.о. (*Розувастатин**)
- АКТАЛИПИД®**: табл. п.о. (*Симвастатин**)
- АКТОВЕГИН®**: р-р д/ин., р-р д/инф., табл. п.о. (*Takeda*) 53, 56
- АКТРАПИД® НМ**: р-р д/ин. (*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]**, см. РИНСУЛИН® Р) 564
- АКТРАПИД® НМ ПЕНФИЛЛ®**: р-р д/ин. (*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]**, см. РИНСУЛИН® Р) 564
- АЛВИТИЛ®**: табл. п.о. (*Поливитамины*)
- АЛОСТИН**: спрей наз. доз. (*Кальцитонин**, см. ВЕПРЕНА) 149
- АЛФАВИТ® ДИАБЕТ**: табл. (*АКВИОН*) 58
- АЛЬДАКТОН**: табл. (*Спиронолактон**)
- АЛЬДУРАЗИМ®**: конц. для р-ра д/инф. (*Ларонидаза**)
- АЛЬФА Д₃-ТЕВА**: капс. (*Альфакальцидол**) (*Teva*) 61, 66
- АЛЬФАДОЛ-СА**: капс. желатин. мягк. (*Альфакальцидол* + Кальция карбонат*)
- АМАЛЬВИЯ**: табл. (*Пиоглинтазон**)
- АМАРИЛ®**: табл. (*Глимепирид**) (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*) 66, 202
- АМАРИЛ® М**: табл. п.п.о. (*Глимепирид* + Метформин**)
- (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*) 76, 202
- АМИТРИПТИЛИН**: табл. (*Амитриптилин**)
- АМПРИЛАН®**: табл. (*Рамиприл**, см. ХАРТИЛ®) 606
- АНАПРИЛИНА ТАБЛЕТКИ**: табл. (*Пропранолол**)
- АНВИСТАТ®**: табл. п.п.о. (*Аторвастатин**)
- АНГИОВИТ®**: табл. п.о. (*Поливитамины*)
- АНДРИОЛ**: капс. (*Тестостерон**)
- АНДРИОЛ ТК®**: капс. (*Тестостерон**)
- АНДРОГЕЛЬ**: гель д/наружн. прим. (*Тестостерон**)
- АНДРОКУР®**: табл. (*Ципротерон**) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 89, 617
- АНДРОКУР® ДЕПО**: р-р для в/м введ. масл. (*Ципротерон**) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 89, 617
- АНЖЕЛИК®**: табл. п.п.о. (*Дроспиренон* + Эстрадиол**) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 102, 283
- АНТРАЛИВ®**: капс. (*Фосфолипиды*)
- АПИДРА®**: р-р для п/к введ. (*Инсулин глужизин**, см. АПИДРА® СОЛОСТАР®) 111
- АПИДРА® СОЛОСТАР®**: р-р для п/к введ. (*Инсулин глужизин**) (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*) 111, 289
- АРФАЗЕТИН-Э**: сбор. лек.-пор.
- АТЕРОКЛЕФИТ®**: экстр. жидк. для приема внутрь (*Эвалар*) 119
- АТОМАКС®**: табл. п.о. (*Аторвастатин**)
- АТОРИС®**: табл. п.п.о. (*Аторвастатин**)
- АЭРОВИТ**: табл. п.о. (*Поливитамины*)

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

**ЭФФЕКТИВЕН ПРИ УЗЛОВОМ ЗОБЕ
И АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ!**

www.endonorm.ru

- БАГОМЕТ ПЛЮС®**: табл. п.п.о. (*Глибенкламид* + Метформин**, см. ГЛЮКОВАНС®) 202
- БАГОМЕТ®**: табл. п.п.о., табл. п.п.о. пролонг. (*Метформин**, см. ГЛЮКОФАЖ®) 210
- БАГОТИРОКС**: табл. (*Левоти-роксин натрия**, см. ЭУТИРОКС®) 641
- БАЕТА®**: р-р для п/к введ. (*Эксенатид**)
- БЕНАТЕКС®**: супп. ваг., табл. ваг. (*Бен-залкония хлорид**)
- БЕРЛИТИОН® 600**: конц. для р-ра д/инф. (*Тиоктовая кислота*, см. ТИОГАММА®, ЭСПА-ЛИПОН). ... 577, 638
- БЕРОККА® ПЛЮС**: табл. п.о. (*Поли-витамины + Минералы*)
- БЕТАДИН®**: р-р д/местн. и на-ружн. прим. (*Повидон-йод*) (EGIS Pharmaceuticals PLC) 123, 528
- БЕТАЛОК®**: табл. (*Метопролол**, см. ЭГИЛОК®) 617
- БИВАЛОС®**: пор. д/сусп. для прие-ма внутрь (*Стронция ранелат*) (Servier) 125, 573
- БИДЖИСТАР**: система для измерения уровня глюкозы крови (*Представительство Акцио-нерного общества «Санюф-авентис груп»*) 677
- БИЛОБИЛ® ФОРТЕ**: капс. (*Гинк-го двулопастного листьев экс-тракт*) (KRKA) 136, 200
- БИО-МАКС**: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)
- БИОСУЛИН® Р**: р-р д/ин. (*Инсу-лин растворимый [человеческий генно-инженерный]**, см. РИНСУЛИН® Р) 564
- БЛОКТРАН®**: табл. п.п.о. (*Лозар-тан**, см. ЛОРИСТА®) 361
- БОНВИВА®**: р-р для в/в введ., табл. п.о. (*Ибандроновая кислота**)
- БОНДРОНАТ®**: конц. для р-ра д/инф., табл. п.о. (*Ибандроновая кислота**)
- БРЕВИБЛОК®**: р-р для в/в введ. (*Эсмо-лол**)
- БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР**: табл. (*Бромокриптин**)
- БРОМЭРГОН**: табл. (*Бромокриптин**)
- БУСЕРЕЛИН**: р-р для п/к введ., спрей наз. доз. (*Бусерелин**)
- БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ**: спрей наз. доз. (*Бусерелин**) (Ф-Синтез ЗАО) 138
- БУСЕРЕЛИН-ДЕПО**: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Бу-серелин**, см. БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС) 141
- БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС**: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Бу-серелин**) (Ф-Синтез ЗАО) 138, 141
- ВАЗИЛИП®**: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Сим-вастатин**)
- ВАЗОБРАЛ**: табл. (*Дигидроэргокрип-тин + Кофеин*)
- ВАЗОНИТ®**: р-р д/ин., табл. п.п.о. ретард (*Пентоксифиллин**, см. ТРЕНТАЛ®) 587
- ВЕПРЕНА**: спрей наз. доз. (*Каль-цитонин**) (Натива ООО) 149, 296
- ВЕРО-СПИРОНОЛАКТОН**: табл. (*Спи-ронолактон**)
- ВЕССЕЛ ДУЭ Ф**: капс., р-р для в/в и в/м введ. (*Сулодексид**)
- ВИКТОЗА®**: р-р для п/к введ. (*Ли-раглутид**) (Novo Nordisk) 154, 361
- ВИТАМИН В₁**: р-р для в/м введ. (*Тиа-мин**)
- ВИТАМИН D₃ БОН**: р-р для в/м введ. и приема внутрь (*Колекальциферол**)
- ВИТАМИНЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ**
- ДИАБЕТОМ**: табл. (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) 172
- ВОБЭНЗИМ**: табл. п.о. рас-твор./кишечн. (Mucos Pharma GmbH & Co. KG) 173
- ВОЛОВЕН™**: р-р д/инф. (*Гидроксиз-тилкрахмал*)
- ВОЛЮЛАЙТ**: р-р д/инф.
- ГАБАГАММА®**: капс. желатин. тверд. (*Габанепентин**)
- ГАЛВУС**: табл. (*Вилдаглиптин**) (Novartis Pharma) 171, 179
- ГАЛВУС МЕТ**: табл. п.п.о. (*Вил-даглиптин* + Метформин**) (Novartis Pharma) 172, 186
- ГЕКСАВИТ**: табл. п.о. (*Поливитамины*)
- ГЕНДЕВИТ**: табл. п.о. (*Поливитамины*)
- ГЕНОТРОПИН®**: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*Соматотропин**, см. САЙЗЕН®) 567
- ГЕНСУЛИН М30**: сусп. для п/к введ. (*Инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный]**)

- ГЕНСУЛИН Н:** сусп. для п/к введ. (*Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]**, см. РИНСУЛИН® НПХ) 560
- ГЕНСУЛИН Р:** р-р д/ин. (*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]**, см. РИНСУЛИН® Р) 564
- ГЕПАГАРД АКТИВ®:** капс. (*АнвиЛаб*) 199
- ГЕПАГАРД®:** капс. (*АнвиЛаб*) 198
- ГИДРОКОРТИЗОН:** сусп. для в/м и в/сустав. введ. (*Гидрокортизон**)
- ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТА СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 2,5%:** сусп. для в/м и в/сустав. введ. (*Гидрокортизон**)
- ГИПЕРХАЕС:** р-р д/инф. (*Гидроксиметилкрахмал*)
- ГИПОТИАЗИД®:** табл. (*Гидрохлоротиазид**)
- ГЛЕМАЗ®:** табл. (*Глиметиприд**, см. АМАРИЛ®) 66
- ГЛИБЕНЕЗ РЕТАРД:** табл. с контрол. высвоб. п.о. (*Глипизид**)
- ГЛИБЕНКЛАМИД:** табл. (*Глибенкламид**)
- ГЛИБОМЕТ®:** табл. п.о. (*Глибенкламид* + Метформин**)
- ГЛИДИАБ®:** табл. (*Гликлазид**)
- ГЛИДИАБ® МВ:** табл. с модиф. высвоб. (*Гликлазид**, см. ДИАБЕТОН® МВ) 257
- ГЛИМЕКОМБ®:** табл. (*Гликлазид* + Метформин**)
- ГЛИМЕПИРИД-ТЕВА:** табл. (*Глиметиприд**, см. АМАРИЛ®) 66
- ГЛИФОРМИН:** табл., табл. п.п.о. (*Метформин**)
- ГЛИЦИРАМ:** табл. (*Аммония глицирризинат*)
- ГЛЮКАГЕН® 1 МГ ГИПОКИТ:** лиоф. д/р-ра д/ин. (*Глюкагон**)
- ГЛЮКОБАЙ®:** табл. (*Акарбоза**)
- ГЛЮКОВАНС®:** табл. п.п.о. (*Глибенкламид* + Метформин**) (*Takeda*) 202
- ГЛЮКОНОРМ®:** табл. п.п.о. (*Глибенкламид* + Метформин**, см. ГЛЮКОВАНС®) 202
- ГЛЮКОФАЖ®:** табл. п.п.о. (*Метформин**) (*Takeda*) 210, 378
- ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ:** табл. пролонг. (*Метформин**) (*Takeda*) 215, 378
- ГЛЮРЕНОРМ®:** табл. (*Гликевидон**)
- ГЛЮЦЕРНА SR:** напиток
- ГОНАДОТРОПИН ХОРИОНИЧЕСКИЙ:** лиоф. д/р-ра для в/м введ. (*Гонадотропин хорионический**)
- ГОНАДОТРОПИН ХОРИОНИЧЕСКИЙ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ:** лиоф. д/р-ра для в/м введ. (*Гонадотропин хорионический**)
- ГОНАЛ-Ф®:** лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*Фоллитропин альфа**) (*МЕРК СЕРОНО*) 221, 603
- ДАНОЛ:** капс. тверд. (*Даназол**)
- ДЕЗОКСИНАТ®:** р-р д/местн. и наружн. прим. (*Натрия дезоксирибонуклеат*, см. ДЕРИНАТ®) 226
- ДЕКА-ДУРАБОЛИН:** р-р для в/м введ. масл. (*Нандролон**)
- ДЕКАМЕВИТ:** табл. п.о. (*Поливитамины*)
- ДЕКСАЗОН®:** р-р для в/в и в/м введ., табл. (*Дексаметазон**)
- ДЕКСАМЕТАЗОН:** р-р д/ин., р-р для в/в и в/м введ., табл. (*Дексаметазон**)
- ДЕКСАМЕТАЗОН НИКОМЕД:** р-р д/ин. (*Дексаметазон**)

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

ТИРЕОТРОПНОЕ СРЕДСТВО
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

www.endonorm.ru

ДЕКСОНА: р-р д/ин., табл. (*Дексаметазон**)

ДЕРИНАТ: р-р д/местн. и наружн. прим. (*Натрия дезоксирибонуклеат*) (*Техномедсервис*).... 226, 418

ДЖЕС: табл. п.п.о. (*Дроспиренон** + *Этинилэстрадиол**) (*Bayer Pharmaceuticals AG*)..... 229, 283

ДЖЕС* ПЛЮС: табл. п.п.о. (*Дроспиренон** + *Этинилэстрадиол** + *[Кальция левомефолонат]*) (*Bayer Pharmaceuticals AG*)..... 243, 283

ДИАБЕТОН: табл. (*Гликлазид**)

ДИАБЕТОН* МВ: табл. с модиф. высвоб. (*Гликлазид**) (*Sergier*)... 202, 257

ДИАГЛИТАЗОН: табл. (*Пиоглитазон**)

ДИАМЕРИД: табл. (*Глиметирид**, см. *АМАРИЛ**)..... 66

ДИБИКОР: табл. (*Таурин**)

ДИВИГЕЛЬ: гель трансдерм. (*Эстрадиол**)

ДИЕТОЛ-КОМПОЗИТУМ: гран. гомеопат.

ДИЕТРЕССА: табл. д/рассас. (*Материя Медика Холдинг НПФ ООО*)..... 265

ДИЛАПРЕЛ: капс. (*Рамиприл**) (*ВЕРТЕКС*)..... 267, 542

ДИРОТОН: табл. (*Лизиноприл**)

ДИФЕРЕЛИН: лиоф. д/р-ра для п/к введ., лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Трипторелин**)

ДИЦИНОН: р-р для в/в и в/м введ., табл. (*Этамзилат**)

ДОКСИ-ХЕМ: капс. (*Кальция добезилат**)

ДОСТИНЕКС: табл. (*Каберголин**) (*Pfizer H.C.P. Corporation*)... 278, 292

ДУПЛЕКОР: табл. п.п.о. (*Амлодипин** + *Аторвастатин**)

ЗАВЕСКА: капс. (*Миглустат*) (*Actelion Pharmaceuticals*)..... 283, 378

ЗЕМПЛАР: капс., р-р для в/в введ. (*Парикальцитол**)

ЗОЛЕРИКС: конц. для р-ра д/инф. (*Золедрионовая кислота**, см.

РЕЗОКЛАСТИН ФС)..... 550

ЗОМЕТА: конц. для р-ра д/инф., р-р д/инф. (*Золедрионовая кислота**, см. *РЕЗОКЛАСТИН ФС*)..... 550

ИНВАНЗ: лиоф. д/р-ра д/ин. (*Эртапенем**)

ИНДЕРАЛ: табл. (*Пропранолол**)

ИНСУМАН* БАЗАЛ ГТ: сусп. для п/к введ. (*Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]**, см. *РИНСУЛИН* НПК*)..... 560

ИНСУМАН* КОМБ 25 ГТ: сусп. для п/к введ. (*Инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный]**)

ИНСУМАН* РАПИД ГТ: р-р д/ин. (*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]**, см. *РИНСУЛИН* Р*)..... 564

ИНФУКОЛ ГЭК: р-р д/инф. (*Гидроксипрохлорал*)

ИРУМЕД: табл. (*Лизиноприл**)

ЙОДБАЛАНС™: табл. (*Калия йодид*) (*Takeda*)..... 289, 292

ЙОДОКОМБ® 75/150: табл. (*Левотироксин натрия** + *Калия йодид*)

ЙОДОМАРИН®100: табл. (*Калия йодид*, см. *ЙОДБАЛАНС™*)..... 289

ЙОДОМАРИН®200: табл. (*Калия йодид*, см. *ЙОДБАЛАНС™*)..... 289

ЙОДТИРОКС®: табл. (*Левотироксин натрия** + *Калия йодид*)

КАДУЭТ®: табл. п.п.о. (*Амлодипин** + *Аторвастатин**)

КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ:

табл. шип. (*Кальция карбонат* + *Кальция лактоглоуколат*) (*Сандоз ЗАО*)..... 293, 296

КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД: табл. жев. (*Кальция карбонат* + *Колекальциферол**)

КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД ФОРТЕ: табл. жев. (*Кальция карбонат* + *Колекальциферол**)

КАЛЬЦИЙОСТЕОН: табл. д/рассас.

КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ: р-р для в/в и в/м введ. (*Кальция глюконат*)

КАПЛИ БЕРЕШ ПЛЮС®: капли для приема внутрь

КАПОТЕН®: табл. (*Каптоприл**)

КАРДИОНАТ: капс., р-р д/ин.

(*Мельдоний**) (*STADA CIS*)..... 296, 373

КАРДИОСТАТИН®: табл. (*Ловастатин**)

КЕНАЛОГ®: табл. (*Триамцинолон**, см. *ПОЛЬКОРТОЛОН*)..... 528

КЛАЙРА: табл. п.п.о. (<i>Диеногест* + Эстрадиола валерат</i>) (<i>Bayer Pharmaceuticals AG</i>) 265, 299	ЛАНТУС®: р-р для п/к введ. (<i>Инсулин гларгин*</i> , см. ЛАНТУС® СОЛОСТАР®) 317
КЛИМАДИНОН®: капли для приема внутрь, табл. п.о. (<i>Bionorica</i>) 313	ЛАНТУС® СОЛОСТАР®: р-р для п/к введ. (<i>Инсулин гларгин*</i>) (<i>Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»</i>) 289, 317
КЛИМАДИНОН® УНО: табл. п.п.о. (<i>Bionorica</i>) 315	ЛЕВЕМИР® ПЕНФИЛТ®: р-р для п/к введ. (<i>Инсулин детемир*</i>) (<i>Novo Nordisk</i>) 289, 327
КЛИМАРА®: пластырь-ТДТС (<i>Эстрадиол*</i>)	ЛЕВЕМИР® ФЛЕКСПЕН®: р-р для п/к введ. (<i>Инсулин детемир*</i>) (<i>Novo Nordisk</i>) 289, 339
КЛИМЕН®: драже, табл. п.о. (<i>Ципротерон* + Эстрадиол*</i>)	ЛЕВИТРА®: табл. дисперг. в полости рта (<i>Варденафил*</i>) (<i>Bayer Pharmaceuticals AG</i>) 149, 352
КЛИНУТРЕН® ДИАБЕТ: смесь сух.	ЛЕМОД®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. (<i>Метилпреднизолон*</i>)
КЛИОГЕСТ®: табл. п.п.о. (<i>Эстрадиол* + Норэтистерон*</i>)	ЛЕСКОЛ®: капс. (<i>Флувастатин*</i>)
КЛОМИФЕН: табл. (<i>Кломифен*</i>)	ЛИЗИГАММА®: табл. (<i>Лизиноприл*</i>)
КЛОСТИЛБЕГИТ®: табл. (<i>Кломифен*</i>)	ЛИПАНОР: капс. (<i>Ципрофибрат*</i>)
КОЗААР: табл. п.п.о. (<i>Лозартан*</i> , см. ЛОРИСТА®) 361	ЛИПАНТИЛ 200 М: капс. (<i>Фенофибрат*</i>)
КОМБИЛИПЕН: р-р для в/м введ. (<i>Пиридоксин* + Тиамин* + Цианокобаламин* + Глидокаин*</i>), см. МИЛЬГАММА®) 387	ЛИПОНА: табл. п.п.о. (<i>Аторвастатин*</i>)
КОМПЛИВИТ: табл. п.о. (<i>Поливитамины + Минералы</i>)	ЛИПРИМАР®: табл. п.о., табл. п.п.о. (<i>Аторвастатин*</i>)
КОМПЛИВИТ КАЛЬЦИЙ ДЗ: табл. жсв. (<i>Кальция карбонат + Колекальциферол*</i>)	ЛОЗАП: табл. п.п.о. (<i>Лозартан*</i> , см. ЛОРИСТА®) 361
КОМПЛИГАМ В®: р-р для в/м введ. (<i>Пиридоксин* + Тиамин* + Цианокобаламин* + Глидокаин*</i>), см. МИЛЬГАММА®) 387	ЛОЗАРЕЛ: табл. п.п.о. (<i>Лозартан*</i> , см. ЛОРИСТА®) 361
КОРТИЗОН: табл. (<i>Кортизон*</i>)	ЛОЗАРТАН: табл. п.п.о. (<i>Лозартан*</i> , см. ЛОРИСТА®) 361
КОРТИНЕФФ: табл. (<i>Флудрокортизон*</i>)	ЛОЗАРТАН-РИХТЕР: табл. п.п.о. (<i>Лозартан*</i> , см. ЛОРИСТА®) 361
КРЕСТОР®: табл. п.п.о. (<i>Розувастатин*</i>)	ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. (<i>Лозартан*</i>) (<i>KRKA</i>) 361
КСЕНИКАЛ: капс. (<i>Орлистат*</i> , см. ОРСОТЕН®) 523	ЛУВЕРИС®: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (<i>Лутронин альфа*</i>) (<i>МЕРК СЕРОНО</i>) 365, 369
КСИДИФОН: р-р д/р-ра для приема внутрь (<i>Этидроновая кислота*</i>)	

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

НОВАЯ ЖИЗНЬ
ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

www.endonorm.ru

ЛЮКРИН ДЕПО®: лиоф. д/сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. (*Лейнпрорелин®*)

МАГНЕВИСТ®: р-р для в/в введ. (*Гадопентетовая кислота®*)

МАГНЕРОТ®: табл. (*Магния оротат*) (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) 369, 371

МАНИНИЛ® 1,75: табл. (*Глибенкламид®*)

МАНИНИЛ® 3,5: табл. (*Глибенкламид®*)

МАНИНИЛ® 5: табл. (*Глибенкламид®*)

МАСТОДИНОН®: капли для приема внутрь, табл. (*Bionorica*) 371

МАТЕРНА: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)

МЕДРОЛ®: табл. (*Метилпреднизолон®*)

МЕЛЬДОНИЙ ОРГАНИКА: р-р д/ин. (*Мельдоний®*, см. КАРДИОНАТ) 296

МЕНОПУР®: лиоф. д/р-ра для в/м введ. (*Менопропины*) (Ferring Pharmaceuticals B.V.) 374, 378

МЕРКАЗОЛИЛ: табл. (*Тиамазол®*)

МЕРТЕНИЛ®: табл. п.п.о. (*Розувастатин®*)

МЕТИПРЕД: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ., табл. (*Метилпреднизолон®*)

МЕТОЗОК®: табл. п.п.о. пролонг. (*Метопролол®*)

МЕТФОГАММА® 1000: табл., табл. п.о. (*Метформин®*)

МЕТФОГАММА® 500: табл. п.п.о. (*Метформин®*, см. ГЛЮКОФАЖ®) 210

МЕТФОГАММА® 850: табл. п.п.о. (*Метформин®*, см. ГЛЮКОФАЖ®) 210

МЕТФОРМИН: табл., табл. п.о. (*Метформин®*)

МЕТФОРМИН-РИХТЕР: табл. п.п.о. (*Метформин®*, см. ГЛЮКОФАЖ®) 210

МЕТФОРМИН-ТЕВА: табл. п.п.о. (*Метформин®*, см. ГЛЮКОФАЖ®) 210

МИАКАЛЬЦИК®: р-р д/ин., спрей наз. доз. (*Кальцитонин®*)

МИДОКАЛМ®-РИХТЕР: р-р д/ин. (*Лидокаин® + Толперизон®*)

МИКРОЙОДИД: табл. (*Калия йодид*, см. ЙОДБАЛАНС™) 289

МИЛАЙФ+СЕЛЕН: капс. (*Гриба фузариум биомасса*) (*ДИЖАФАРМ*) 226, 378

МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ: капс. (*Гриба фузариум биомасса*) (*ДИЖАФАРМ*) 226, 378

МИЛАЙФ®: пор. д/наружн. прим., пор. для приема внутрь, субст., табл. (*Гриба фузариум биомасса*) (*ДИЖАФАРМ*) 226, 378

МИЛАЙФ®: капс. (*Гриба фузариум биомасса*, см. МИЛАЙФ+СЕЛЕН, МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ) 378

МИЛДРОНАТ®: капс., р-р для в/в и парабулб. введ. (*Мельдоний®*, см. КАРДИОНАТ) 296

МИЛЬГАММА®: р-р для в/м введ. (*Пиридоксин® + Тиамин® + Цианокобаламин® + [Лидокаин®]*) (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) 387, 528

МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ: драже (*Бенфотиамин® + Пиридоксин®*) (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) 123, 390

МИЛЬГАММА® КРЕМ ДЛЯ УХОДА ЗА НОГАМИ: крем д/ног (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) 393

МИМПАРА: табл. п.п.о. (*Цинакалцет®*) (Amgen) 394, 617

МИНИРИН®: табл. (*Десмонпрессин®*)

МИРЕНА®: в/маточн. терап. система (*Левоноргестрел®*) (Bayer Pharmaceuticals AG) 360, 403

МИРТИЛЕНЕ ФОРТЕ: капс. (*Черники обыкновенной плоды*)

МУЛЬТИ-ТАБС® АКТИВ: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)

МУЛЬТИМАКС®: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)

НАТЕКАЛЬ Д₃: табл. жев. (*Кальция карбонат + Колекальциферол®*)

НЕБИДО: р-р для в/м введ. (*Тестостерон®*) (Bayer Pharmaceuticals AG) 418, 577

НЕЙРОЛИПОН: капс., концы, для р-ра д/инф. (*Тиоктовая кислота*, см. ТИОГАММА®) 577

НИЦЕРГОЛИН: лиоф. д/р-ра для в/м введ. (*Ницерголин®*)

НИЦЕТИЛ: гран. д/р-ра для приема внутрь, лиоф. д/р-ра д/ин., пор. д/р-ра для приема внутрь, табл. п.о. раствор./кишечн.

НОВОМИКС® 30 ПЕНФИЛЛ®:

сусп. для п/к введ. (*Инулин аспарт двухфазный**)
(Novo Nordisk) 288, 423

НОВОМИКС® 30 ФЛЕКСПЕН®:

сусп. для п/к введ. (*Инулин аспарт двухфазный**)
(Novo Nordisk) 288, 434

НОВОНОРМ®: табл. (*Ренаглинид**)

(Novo Nordisk) 447, 555

НОВОРАПИД® ПЕНФИЛЛ®:

р-р для в/в и п/к введ. (*Инулин аспарт**) (Novo Nordisk) 289, 455

НОВОРАПИД® ФЛЕКСПЕН®:

р-р для в/в и п/к введ. (*Инулин аспарт**) (Novo Nordisk) 289, 465

НОВОТИРАЛ®: табл. (*Левотироксин натрия* + Лиотиронин**)

НОВОФОРМИН®: табл. п.п.о. (*Метформин**, см. ГЛЮКОФАЖ®) 210

НОЛИПРЕЛ® А: табл. п.п.о. (*Индапамид* + Периндоприл**)

(Servier) 288, 476

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ: табл.

п.п.о. (*Индапамид* + Периндоприл**, см. НОЛИПРЕЛ® А) 476

НОРДИТРОПИН®

НОРДИЛЕТ®: р-р для п/к введ. (*Соматропин**) (Novo Nordisk) ... 491, 573

НОРДИТРОПИН®

СИМПЛЕКС®: р-р для п/к введ. (*Соматропин**, см. НОРДИТРОПИН® НОРДИЛЕТ®) 491

ОБЗИДАН®: табл. (*Пропранолол**)

ОВЕСТИН®: крем ваг., супп. ваг., табл. (*Эстриол*)

ОКСОДОЛИН®: табл. (*Хлорталидон**)

ОКТРЕОТИД®: р-р для в/в и п/к введ. (*Октреотид**, см. ОКТРЕОТИД® ФСИНТЕЗ) 501

ОКТРЕОТИД-ДЕПО: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Октреотид**)

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС:

мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Октреотид**) (*Ф-Синтез ЗАО*) 501, 506

ОКТРЕОТИД® ФСИНТЕЗ: р-р

для в/в и п/к введ. (*Октреотид**) (*Ф-Синтез ЗАО*) 501

ОЛИГОВИТ®: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)

ОМАКОР™: капс. (*Омега-3 триглицериды (ЭПК/ДГК=1,2/1-90%)*)

ОМНАДРЕН® 250: р-р д/ин. масл. (*Тестостерон (смесь эфиров)*)

ОНГЛИЗА®: табл. п.п.о. (*Саксаглиптин**) (*АстраЗенка Фармасьютикалз ООО*) 514, 573

ОРИГИНАЛЬНЫЙ БОЛЬШОЙ

БАЛЬЗАМ БИТТНЕРА®: бальзам для приема внутрь и наружн.

ОРСОЛИМ®: капс. (*KRKA*) 522

ОРСОТЕН®: капс. (*Орлистат**)

(*KRKA*) 522, 523

ОСТАЛОН®: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Алендроновая кислота**)

ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д: набор табл. п.п.о.

ОСТЕОГЕНОН®: табл. п.о.**ОСТЕОКЕА РАСТВОР®:** табл.**ОСТЕОТРИОЛ®:** капс. (*Кальцитриол**)

ПАНКРАГЕН®: капс. (*Пептид Био*) 527

ПАУЗОГЕСТ®: табл. п.п.о. (*Эстрадиол* + Норэтистерон**)**ПЕНТОВИТ®:** табл. п.о. (*Поливитамины*)

ПЕНТОКСИФИЛЛИН®: р-р д/ин., табл. п.п.о. ретард (*Пентоксифиллин**, см. ТРЕНТАЛ®) 587

ПИКОВИТ®: табл. п.о. (*Поливитамины*)**ПИОГЛАР®:** табл. (*Пиоглитазон**)

ПИРАМИЛ®: табл. (*Рамиприл**, см. ХАРТИЛ®) 606

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ
ИЗ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ

www.endonorm.ru

ПОЛИВИТ®: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)

ПОЛЬКОРТОЛОН: табл. (*Триамцинолон**) (*Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.*) 528, 592

ПРЕГНИЛ: лиоф. д/р-ра для в/м и п/к введ. (*Гонадотропин хорионический**)

ПРЕДНИЗОЛОН: р-р д/ин., табл. (*Преднизолон**)

ПРЕДНИЗОЛОН НИКОМЕД: табл. (*Преднизолон**)

ПРЕДНИЗОЛОНА ТАБЛЕТКИ: табл. (*Преднизолон**)

ПРЕЗАРТАН®: табл. п.п.о. (*Лозартан**, см. ЛОРИСТА®) 361

ПРОГИНОВА®: драже (*Эстрадиола валерат**)

ПРОЛИА™: р-р для п/к введ. (*Депо-носулаб**) (*Amgen*) 226, 534

ПРОПИЦИЛ®: табл. (*Пропилтиоурацил**)

ПРОПРАНОЛОЛ: табл. (*Пропранолол**)

ПРОТАФАН® НМ: сусп. для п/к введ. (*Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]**, см. РИНСУЛИН® НПХ) 560

ПРОТАФАН® НМ ПЕНФИЛЛ®: сусп. для п/к введ. (*Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]**, см. РИНСУЛИН® НПХ) 560

РАСТАН®: лиоф. д/р-ра для п/к введ., р-р для п/к введ. (*Соматропин**, см. САЙЗЕН®) 567

РЕВИТ: табл. п.о. (*Поливитамины*)

РЕДУКСИН®: капс. желатин. тверд. (*Сибутрамин** + [Целлюлоза микрокристаллическая]) (*Промо-Мед*) 542, 573

РЕЗАЛЮТ® ПРО: капс. (*Фосфолипиды*)

РЕЗОКЛАСТИН ФС: конц. для р-ра д/инф. (*Золедроновая кислота**) (*Ф-Синтез ЗАО*) 288, 550

РЕЗОСКАН, 99МТС: лиоф. д/р-ра для в/в введ. (*Золедроновая кислота**)

РЕМЕНС®: капли гомеопат., табл. подъязычн. гомеопат.

РЕОСОРБИЛАКТ®: р-р д/инф. (*Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния*

хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол)

РЕПЛАГАЛ: конц. для р-ра д/инф. (*Агальсидаза альфа**) (*Shire Pharmaceutical Contracts Limited*) 53, 555

РЕТАБОЛИЛ: р-р для в/м введ. масл. (*Нандролон**)

РЕТИНАЛАМИН®: лиоф. д/р-ра для в/м и парабулб. введ. (*ГЕРОФАРМ*) 559

РЕФОРТАН® ГЭК 6%: р-р д/инф. (*Гидроксизилкрахмал*)

РИНСУЛИН® НПХ: сусп. для п/к введ. (*Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]**) (*ГЕРОФАРМ*) 289, 560

РИНСУЛИН® Р: р-р д/ин. (*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]**) (*ГЕРОФАРМ*) 289, 564

РОЗУВАСТАТИН: табл. п.п.о. (*Розувастатин**)

РОЗУКАРД: табл. п.п.о. (*Розувастатин**)

РОЗУЛИП®: табл. п.п.о. (*Розувастатин**)

РОКСЕРА®: табл. п.п.о. (*Розувастатин**)

РЫБИЙ ЖИР: капс. (*Рыбий жир из печени трески*)

САЙЗЕН®: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*Соматропин**) (*МЕРК СЕРОНО*) 567, 573

САЛФЕТКА «КОЛЕТЕКС-АДН С ДЕРИНАТОМ»: салф.

САНДОСТАТИН: р-р для в/в и п/к введ. (*Октреотид**, см. ОКТРЕОТИД® ФСИНТЕЗ) 501

СЕЛМЕВИТ®: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)

СИМБАЛТА: капс. (*Дулоксетин**)

СИМВАГЕКСАЛ®: табл. п.о. (*Симвастатин**)

СИМВАСТОЛ®: табл. п.п.о. (*Симвастатин**)

СИМВОР®: табл. п.о. (*Симвастатин**)

СИМГАЛ: табл. п.о. (*Симвастатин**)

СИОФОР® 1000: табл. п.о. (*Метформин**)

СИОФОР® 500: табл. п.о. (*Метформин**)

СИОФОР® 850: табл. п.о. (*Метформин**)

СОЛУ-МЕДРОЛ®: лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. (*Метилпреднизолон**)

СОМАТУЛИН®: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Ланреотид**)

СОРБИЛАКТ®: р-р д/инф. (*Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол*)

СПИРИКС®: табл. (*Спиринолактон**)

СПИРОНОЛАКТОН: табл. (*Спиринолактон**)

СТАБИЗОЛ® ГЭК 6%: р-р д/инф. (*Гидроксизилкрахмал*)

СТЕРИЛИН®: супп. ваг. (*Ноноксинол**)

СТРИКС®: табл. п.п.о.

СТРУМЕЛЬ® Т: табл. сублингв.

СУПРАДИН®: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)

СУСТАНОН-250: р-р д/ин. масл., р-р для в/м введ. масл. (*Тестостерон (смесь эфиров)*)

ТЕВАБОН: табл./капс. набор (*Алендроновая кислота* + Альфакальцидол* [набор]*)

ТЕВАНАТ®: табл. (*Алендроновая кислота**) (*Тева*)..... 58, 573

ТЕВАСТОР: табл. п.п.о. (*Розувастатин**)

ТИАМИНА ХЛОРИД: р-р для в/м введ. (*Тиамин**)

ТИОГАММА®: конц. для р-ра д/инф., р-р д/инф., табл. п.о. (*Тиоктовая кислота*) (*Wörwag Pharma GmbH & Co. KG*)..... 577, 582

ТИОГАММА®: капс. (*Тиоктовая кислота*)

ТИОКТАЦИД® 600: табл. п.о. (*Тиоктовая кислота, см.*

ТИОГАММА®, ЭСПА-ЛИПОН) 577, 638

ТИОКТАЦИД® БВ: табл. п.п.о.

(*Тиоктовая кислота, см. ЭСПА-ЛИПОН*) 638

ТИОЛЕПТА®: р-р д/инф., табл. п.о., табл. п.п.о. (*Тиоктовая кислота, см. ТИОГАММА®*)..... 577

ТИРЕОКОМБ®: табл. (*Левотироксин натрия* + Лиотиронин* + Калия йодид*)

ТИРЕОТОМ®: табл. (*Левотироксин натрия* + Лиотиронин**)

ТИРОЗОЛ®: табл. п.п.о. (*Тиамзол**) (*Takeda*)..... 577, 582

ТОРВАКАРД: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Аторвастатин**)

ТРАЙКОР: табл. п.п.о. (*Фенофибрат**)

ТРЕНПЕНТАЛ®: р-р для в/в и в/а введ. (*Пентоксифиллин**)

ТРЕНТАЛ®: конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. раствор./кишечн. (*Пентоксифиллин**) (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*) 528, 587

ТРЕНТАЛ®: р-р д/ин. (*Пентоксифиллин**)

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. (*Пентоксифиллин**) (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп»*) . . . 528, 587

ТРИ-ВИ-ПЛЮС: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)

ТРИБЕСТАН: табл. п.п.о. (*Якорцев стелющихся травы экстракт*)

ТРИГАММА®: р-р для в/м введ. (*Пиридоксин* + Тиамин* + Цианокобаламин* + [Лидокаин*]*, см. МИЛЬГАММА®) 387

ТРИСЕКВЕНС®: табл. п.о. (*Эстрадиол* + Норэтистерон**)

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

**ЭФФЕКТИВЕН ПРИ УЗЛОВИМ ЗОБЕ
И АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ!**

www.endonorm.ru

- ТРИТАПЕ®**: табл. (*Рамиприл®*, см. ХАРТИЛ®)..... 606
- ТУЛИП®**: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Аторвастатин®*)
- ТЫКВЕОЛ® КАПСУЛЫ 450 МГ**: капс.
- ТЫКВЕОЛ® МАСЛО ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ**: масло
- УНДЕВИТ**: табл. п.о. (*Поливитамины*)
- ФАБРАЗИМ®**: лиоф. д/р-ра д/инф. (*Агальсидаза бета®*)
- ФЕМОСТОН®**: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Дидрогестерон® + Эстрадиол®*)
- ФЕМОСТОН® 1/5**: табл. п.п.о. (*Дидрогестерон® + Эстрадиол®*)
- ФЕНОТРОПИЛ®**: табл. (*N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон*)
- ФИНЛЕПСИН®**: табл. (*Карбамазепин®*)
- ФОРМЕТИН®**: табл. (*Метформин®*)
- ФОРМИН ПЛИВА**: табл. п.о., табл. п.п.о. (*Метформин®*)
- ФОРОЗА®**: табл. п.п.о. (*Алендроновая кислота®*) (*Сандоз ЗАО*)..... 58, 603
- ФОСАВАНС®**: табл. (*Алендроновая кислота® + Колекальциферол®*)
- ФОСФОНЦИАЛЕ**: капс. (*Фосфолипиды*)
- ХАЕС-СТЕРИЛ®**: р-р д/инф. (*Гидроксипрохлоракрилат*)
- ХАРТИЛ®**: табл. (*Рамиприл®*) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)..... 542, 606
- ХЛОЕ®**: табл. п.п.о. (*Ципротерон® + Этинилэстрадиол®*)
- ХОРАГОН®**: лиоф. д/р-ра для в/м введ. (*Гонадотропин хорионический®*)
- ХУМАЛОГ®**: р-р для в/в и п/к введ. (*Инсулин лизпро®*)
- ХУМАЛОГ® МИКС 25**: сусп. для п/к введ. (*Инсулин лизпро двухфазный*)
- ХУМАЛОГ® МИКС 50**: сусп. для п/к введ. (*Инсулин лизпро двухфазный*)
- ХУМУЛИН® МЗ**: сусп. для п/к введ. (*Инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный]®*)
- ХУМУЛИН® НПХ**: сусп. для п/к введ. (*Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]®*, см. РИНСУЛИН® НПХ)..... 560
- ХУМУЛИН® РЕГУЛЯР**: р-р д/ин. (*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]®*, см. РИНСУЛИН® Р)..... 564
- ЦЕНТРУМ®**: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)
- ЦЕНТРУМ® СИЛЬВЕР**: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)
- ЦЕРЕЗИМ®**: лиоф. д/р-ра д/инф. (*Имiglucераз®*) (*Genzyme Corp.*)..... 288, 612
- ЦИКЛО-ПРОГИНОВА®**: драже (*Норгестрел® + Эстрадиол®*)
- ЦИПРОЛЕТ® А**: табл. п.п.о. (*Тинидазол® + Ципрофлоксацин®*)
- ЦИФРАН® СТ**: табл. п.о. (*Тинидазол® + Ципрофлоксацин®*)
- ШУГАФРИ**: табл. (*Аспартам®*)
- ЭГИЛОК®**: табл. (*Метопролол®*) (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)..... 378, 617
- ЭГИЛОК® РЕТАРД**: табл. п.п.о. пролонг. (*Метопролол®*)
- ЭГИЛОК® С**: табл. п.п.о. пролонг. (*Метопролол®*)
- ЭКСДЖИВА**: р-р для п/к введ. (*Деносумаб®, см. ПРОЛИА™*)..... 534
- ЭЛАПРАЗА®**: конц. для р-ра д/инф. (*Идурсульфаз®*) (*Shire Pharmaceutical Contracts Limited*)... 288, 624
- ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ**: табл. п.о. (*Поливитамины + Минералы*)
- ЭЛИГАРД**: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*Лейпторелин®*)
- ЭЛЬКАР®**: р-р для приема внутрь (*Левокарнитин®*) (*ПИК-ФАРМА*)..... 360, 631
- ЭНДОНОРМ®**: капс. (*Фитопанacea*)..... 634
- ЭНДУРАЦИН**: табл. пролонг. (*Никотиновая кислота®*)
- ЭНЗИСТАЛ®**: табл. п.о. раствор./кишечн. (*Гемиллюлаза + Желчи комбиненты + Панкреатин®*)
- ЭСЛИДИН®**: капс. (*STADA CIS*)..... 636
- ЭСПА-ЛИПОН**: конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. (*Тиоктовая кислота*) (*esparma GmbH*)..... 582, 638
- ЭСПА-ЛИПОН**: табл. п.о. (*Тиоктовая кислота*, см. ТИОГАММА®)..... 577
- ЭССЕНЦИАЛЕ® Н**: капс. (*Фосфолипиды*)
- ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н**: капс. (*Фосфолипиды*)
- ЭСТЕКОР**: табл. (*Эсатенолол®*)

ЭСТРОЖЕЛЬ: гель трансдерм. (*Эстрадиол**)

ЭСТРОКАД®: супп. ваг. (*Эстриол*)

ЭСТРОФЕМ®: табл. п.п.о. (*Эстрадиол**)

ЭТАЛЬФА®: капли для приема внутрь, капс., р-р для в/в введ. (*Альфакальцидол**)

ЭУТИРОКС®: табл. (*Левотироксин натрия**) 361, 641

ЯНУВИЯ: табл. п.п.о. (*Ситаглиптин**)

ЯРИНА®: табл. п.п.о. (*Дроспиренон* + Этинилэстрадиол**) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 283, 648

ЯРИНА® ПЛЮС: табл. п.п.о. (*Дроспиренон* + Этинилэстрадиол* + [Кальция левомефолинат]*) (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 283, 662

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

ТИРЕОТРОПНОЕ СРЕДСТВО
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

www.endonorm.ru

УКАЗАТЕЛЬ СИНОНИМОВ

Указатель синонимов лекарственных средств — уникальный помощник врачей, фармацевтов и провизоров, организаторов здравоохранения для поиска и произведения альтернативной замены.

Данный указатель содержит расположенные в алфавитном порядке названия действующих веществ или их комбинаций, под каждым из которых размещены торговые названия синонимов с указанием лекарственной формы (через длинное тире) и индекса информационного спроса (Индекс Вышковского®, I_v) в %, по значению которого ранжируются препараты. Информационный спрос — результат преломления усилий по продвижению лекарственных средств на рынок через сознание и практический опыт врачей и пациентов. В указателе препараты расположены в порядке убывания I_v . Рейтинг получен на основе обработки поисковых запросов по лекарствам к базе данных сайта RLSNET®.RU.

В указателе приведены данные о синонимах лекарственных препаратов, зарегистрированных в России и применяемых в эндокринологии. Синонимами считаются препараты с разными торговыми названиями, содержащие одно и то же действующее вещество или комбинацию действующих веществ. При этом следует иметь в виду, что в зависимости от технологии изготовления, лекарственной формы и вспомогательных веществ, препараты с одинаковым действующим веществом могут отличаться по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Поэтому их не следует рассматривать как абсолютно эквивалентные с терапевтической точки зрения, и только врач, руководствуясь официальной информацией о конкретном препарате, может проинформировать правильное назначение.

***N*-карбаомилметил-4-фе-
нил-2-пирролидон
ФЕНОТРОПИЛ®** —
табл. 2,05

***Алсидаз альфа**
РЕПЛАГАЛ** — конц. для
р-ра д/инф. 0,02

***Алсидаз бета**
ФАБРАЗИМ®** — лиоф.
д/р-ра д/инф. 0,02

***Акарбоза**
ГЛЮКОБАЙ®** — табл. 0,05

***Алендроновая кислота**
ОСТАЛОН®** — табл. п.о.,
табл. п.п.о. 0,16
ФОРОЗА® — табл. п.п.о. 0,14
ТЕВАНАТ® — табл. 0,14

***Алендроновая кислота* +
Альфакальцидол* [набор]*
ТЕВАБОН** —
табл./капс. набор 0,09

***Алендроновая кислота* +
Колекальциферол**
ФОСАВАНС®** — табл. 0,06

***Альфакальцидол**
АЛЬФА Д*-ТЕВА** —
капс. 0,30
ЭТАЛЬФА® — капли
для приема внутрь,
капс., р-р для в/в введ. 0,05

***Альфакальцидол* + Каль-
ция карбонат*
АЛЬФАДОЛ-СА** —
капс. желатин. мягк. 0,07

***Амитриптилин**
АМИТРИПТИЛИН** —
табл. 0,81

***Амлодипин* + Аторваста-
тин**
ДУПЛЕКОР®** — табл.
п.п.о. 0,08

КАДУЭТ® — табл. п.п.о. 0,05

***Аммония глицирризинат*
ГЛИЦИРАМ** — табл. 0,13

***Аспартам**
ШУТАФРИ** — табл. 0,01

***Аторвастатин**
АТОРИС®** — табл. п.п.о. 0,67

ЛИПРИМАР® — табл.
п.о., табл. п.п.о. 0,41

ТОРВАКАРД — табл.
п.о., табл. п.п.о. 0,37

ТУЛИН® — табл. п.о.,
табл. п.п.о. 0,12

АТОМАКС® — табл. п.о. 0,05

АНВИСТАТ® — табл.
п.п.о. 0,02

ЛИПОНА — табл. п.п.о. 0,01

***Бензалькония хлорид**
БЕНАТЕКС®** — супп.
ваг., табл. ваг. 0,19

***Бенфотиазин* + Пиридоксин**
МИЛЬГАММА® КОМ-
ПОЗИТУМ** — драже 0,44

***Бромокриптин**
БРОМОКРИП-
ТИН-РИХТЕР** — табл. 0,06

АБЕРГИН® — табл. 0,04

БРОМЭРГОН — табл. 0,02

***Бусерелин**
БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ**
ФС — лиоф. д/супп. для
в/м введ. пролонг. 0,26

БУСЕРЕЛИН-ДЕПО —
лиоф. д/сусп. для в/м
введ. пролонг. 0,24

БУСЕРЕЛИН — р-р для
п/к введ., спрей наз. доз. 0,17

БУСЕРЕЛИН ФСИН-
ТЕЗ — спрей наз. доз. 0,01

Варденафил*

ЛЕВИТРА® — табл. дис-
перг. в полости рта. 0,26

Вилдаглиттин*

ГАЛВУС — табл. 0,40

**Вилдаглиттин* + Метфор-
мин***

ГАЛВУС МЕТ — табл.
п.п.о. 0,20

Габапентин*

ГАБАГАММА® — капс.
желатин. тверд. 0,21

Гадопентетовая кислота*

МАГНЕВИСТ® — р-р
для в/в введ. 0,05

**Гемцеллюлаза + Желчи
компоненты + Панкреа-
тин***

ЭНЗИСТАЛ® — табл.
п.о. раствор./кишечн. 0,17

Гидрокортизон*

ГИДРОКОРТИЗОН —
сусп. для в/м и в/сустав.
введ. 0,36

ГИДРОКОРТИЗОНА
АЦЕТАТА СУСПЕН-
ЗИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ
2,5% — сусп. для в/м и
в/сустав. введ. 0,10

Гидроксиэтилкрахмал

ВОЛЮВЕН™ — р-р
д/инф. 0,12

РЕФОРТАН® ГЭК 6% —
р-р д/инф. 0,12

ХАЕС-СТЕРИЛ® — р-р
д/инф. 0,09

ИНФУКОЛ ГЭК — р-р
д/инф. 0,07

СТАБИЗОЛ® ГЭК 6% —
р-р д/инф. 0,07

ГИПЕРХАЕС — р-р
д/инф. 0,05

Гидрохлоротиазид*

ГИПОТИАЗИД® —
табл. 0,45

**Гинкго двудопастного ли-
стев экстракт**

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ —
капс. 0,17

Глибенкламид*

МАНИНИЛ® 3,5 — табл. 0,15

МАНИНИЛ® 5 — табл. 0,08

ГЛИБЕНКЛАМИД —
табл. 0,05

МАНИНИЛ® 1,75 —
табл. 0,03

**Глибенкламид* + Метфор-
мин***

ГЛИБОМЕТ® — табл.
п.о. 0,21

ГЛЮКОВАНС® — табл.
п.п.о. 0,08

БАГОМЕТ ПЛЮС® —
табл. п.п.о. 0,06

ГЛЮКОНОРМ® — табл.
п.п.о. 0,05

Гликвидон*

ГЛЮРЕНОРМ® — табл. 0,05

Гликлазид*

ДИАБЕТОН® МВ —
табл. с модиф. высвоб. 0,47

ДИАБЕТОН® — табл. 0,14

ГЛИДИАБ® — табл. 0,08

ГЛИДИАБ® МВ — табл.
с модиф. высвоб. 0,04

Гликлазид* + Метформин*

ГЛИМЕКОМ® — табл. 0,02

Глиметирид*

АМАРИЛ® — табл. 0,23

ГЛЕМАЗ® — табл. 0,09

ДИАМЕРИД® — табл. 0,05

ГЛИМЕПИРИД-ТЕ-
ВА — табл. 0,04

**Глиметирид* + Метфор-
мин***

АМАРИЛ® М — табл.
п.п.о. 0,15

Глитизид*

ГЛИБЕНЕЗ РЕТАРД —
табл. с контрол. вы-
своб. п.о. —

Глюкагон*

ГЛЮКАГЕН® 1 МГ ГИ-
ПОКИТ — лиоф. д/р-ра
д/ин. 0,04

**Гонадотропин хориониче-
ский***

ГОНАДОТРОПИН
ХОРИОНИЧЕСКИЙ
для инъекций —
лиоф. д/р-ра для в/м
введ. 0,75

ПРЕГНИЛ — лиоф.
д/р-ра для в/м и п/к
введ. 0,15

ХОРАГОН® — лиоф.
д/р-ра для в/м введ. 0,07

ГОНАДОТРОПИН
ХОРИОНИЧЕСКИЙ —
лиоф. д/р-ра для в/м
введ. 0,07

Гриб фузариум биомасса

МИЛАЙФ® — капс.,
пор. д/наружн. прим.,
пор. для приема внутрь,
субст., табл. 0,28

МИЛАЙФ+СЕЛЕН —
капс. —

МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ —
капс. —

Даназол*

ДАНОЛ — капс. тверд. 0,04

Дексаметазон*

ДЕКСАМЕТАЗОН —
р-р д/ин., р-р для в/в и
в/м введ., табл. 0,84

ДЕКСАЗОН® — р-р для
в/в и в/м введ., табл. 0,18

ДЕКСОНА — р-р д/ин.,
табл. 0,12

ДЕКСАМЕТАЗОН НИ-
КОМЕД — р-р д/ин. 0,06

Деносуаб*

ПРОЛИА™ — р-р для
п/к введ. 0,29

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®
НОВАЯ ЖИЗНЬ
ЦИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

www.endonorm.ru

ЭКСДЖИВА — р-р для п/к введ. 0,06

Десмотрессин*

МИНИРИН® — табл. 0,13

Дигидроэрогостриктин + Кофеин

ВАЗОБРАЛ — табл. 0,39

Дидрогестерон* + Эстрадиол*

ФЕМОСТОН® 1/5 — табл. п.п.о. 0,29

ФЕМОСТОН® — табл. п.о., табл. п.п.о. 0,24

Диеногест* + Эстрадиола валерат

КЛАЙРА — табл. п.п.о. 0,42

Дроспиренон* + Эстрадиол*

АНЖЕЛИК® — табл. п.п.о. 0,25

Дроспиренон* + Этинилэстрадиол*

ЯРИНА® — табл. п.п.о. 1,69

ДЖЕС® — табл. п.п.о. 0,90

Дроспиренон* + Этинилэстрадиол* + [Кальция лево-мефоллинат]

ДЖЕС® ПЛЮС — табл. п.п.о. 1,28

ЯРИНА® ПЛЮС — табл. п.п.о. 0,78

Дулоксетин*

СИМБАЛТА — капс. 0,25

Золедроновая кислота*

АКЛАСТА — р-р д/инф. 0,17

РЕЗОКЛАСТИН ФС — конц. для р-ра д/инф. 0,16

ЗОЛЕРИКС — конц. для р-ра д/инф. 0,12

ЗОМЕТА® — конц. для р-ра д/инф., р-р д/инф. 0,10

РЕЗОСКАН, 99МТС — лиоф. д/р-ра для в/в введ. 0,01

Ибандроновая кислота*

БОНВИВА® — р-р для в/в введ., табл. п.о. 0,52

БОНДРОНАТ® — конц. для р-ра д/инф., табл. п.о. 0,08

Идурсульфаз*

ЭЛАПАЗА® — конц. для р-ра д/инф. 0,05

Имiglитоцераз*

ЦЕРЕЗИМ® — лиоф. д/р-ра д/инф. 0,04

Индапамид* + Периндоп-рил*

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ — табл. п.п.о. 0,21

НОЛИПРЕЛ® А — табл. п.п.о. 0,12

Инсулин аспарт двухфазный*

НОВОМИКС® 30 ПЕН-ФИЛЛ® — сусп. для п/к введ. 0,06

НОВОМИКС® 30 ФЛЕКСПЕН® — сусп. для п/к введ. 0,05

Инсулин аспарт*

НОВОРАПИД® ПЕН-ФИЛЛ® — р-р для в/в и п/к введ. 0,13

НОВОРАПИД® ФЛЕКСПЕН® — р-р для в/в и п/к введ. 0,04

Инсулин гларгин*

ЛАНТУС® — р-р для п/к введ. 0,19

ЛАНТУС® СОЛОС-ТАР® — р-р для п/к введ. 0,13

Инсулин глулизин*

АПИДРА® — р-р для п/к введ. 0,06

АПИДРА® СОЛОС-ТАР® — р-р для п/к введ. 0,02

Инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный]*

ХУМУЛИН® МЗ — сусп. для п/к введ. 0,07

ГЕНСУЛИН М30 — сусп. для п/к введ. 0,01

ИНСУМАН® КОМБ 25 ГТ — сусп. для п/к введ. 0,01

Инсулин детемир*

ЛЕВЕМИР® ФЛЕКСПЕН® — р-р для п/к введ. 0,09

ЛЕВЕМИР® ПЕН-ФИЛЛ® — р-р для п/к введ. 0,04

Инсулин лизпро двухфазный

ХУМАЛОГ® МИКС 25 — сусп. для п/к введ. 0,04

ХУМАЛОГ® МИКС 50 — сусп. для п/к введ. 0,01

Инсулин лизпро*

ХУМАЛОГ® — р-р для в/в и п/к введ. 0,11

Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]*

АКТРАПИД® НМ — р-р д/ин. 0,13

ИНСУМАН® РАПИД ГТ — р-р д/ин. 0,11

ХУМУЛИН® РЕГУ-ЛЯР — р-р д/ин. 0,08

БИОСУЛИН® Р — р-р д/ин. 0,06

АКТРАПИД® НМ ПЕН-ФИЛЛ® — р-р д/ин. 0,06

ГЕНСУЛИН Р — р-р д/ин. 0,03

РИНСУЛИН® Р — р-р д/ин. 0,02

Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]*

ПРОТАФАН® НМ — сусп. для п/к введ. 0,23

ХУМУЛИН® НПХ — сусп. для п/к введ. 0,22

ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ — сусп. для п/к введ. 0,11

ПРОТАФАН® НМ ПЕНФИЛЛ® — сусп. для п/к введ. 0,03

РИНСУЛИН® НПХ — сусп. для п/к введ. 0,02

ГЕНСУЛИН Н — сусп. для п/к введ. 0,01

Каберголин*

ДОСТИНЕКС® — табл. 0,37

АГАЛАТЕС — табл. 0,10

Калия йодид

ЙОДОМАРИН® 200 — табл. 0,10

ЙОДБАЛАНС™ — табл. 0,09

ЙОДОМАРИН® 100 — табл. 0,09

МИКРОЙОДИД — табл. 0,02

Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия лактат + Натрия хлорид + Сорбитол

РЕОСОРБИЛАКТ® — р-р д/инф. 0,12

СОРБИЛАКТ® — р-р д/инф. 0,02

Кальцитонин*

МИАКАЛЬЦИК® — р-р д/ин., спрей наз. доз. 0,25

ВЕПРЕНА — спрей наз. доз. 0,11

АЛОСТИН — спрей наз. доз. 0,07

Кальцитриол* ОСТЕОТРИОЛ — капс. 0,02	Левокарнитин* ЭЛЬКАР® — р-р для приема внутрь 1,86	ИРУМЕД® — табл. 0,04
Кальция глюконат КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТ — р-р для в/в и в/м введ. 0,31	Левоноргестрел* МИРЕНА® — в/маточн. терап. система 0,26	ЛИЗИГАММА® — табл. 0,03
Кальция добезилат* ДОКСИ-ХЕМ — капс. 0,08	Левотироксин натрия* L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛИН-ХЕМИ — табл. 0,54	Лиараглутид* ВИКТОЗА® — р-р для п/к введ. 0,36
Кальция карбонат + Кальция лактоглоуколат КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ — табл. шип. 0,09	ЭУТИРОКС® — табл. 0,46	Ловастатин* КАРДИОСТАТИН® — табл. 0,04
Кальция карбонат + Колекальциферол* КАЛЬЦИЙ-Д. НИКОМЕД — табл. жев. 0,59	L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛИН-ХЕМИ — табл. 0,14	Лозартан* ЛОРИСТА® — табл. п.п.о. 1,58
КАЛЬЦИЙ-Д. НИКОМЕД ФОРТЕ — табл. жев. 0,22	L-ТИРОКСИН — табл. 0,08	ЛОЗАП — табл. п.п.о. 0,96
НАТЕКАЛЬ D ₃ — табл. жев. 0,09	L-ТИРОКСИН-АК-РИ® — табл. 0,07	КОЗААП — табл. п.п.о. 0,11
КОМПЛИВИТ КАЛЬЦИЙ ДЗ — табл. жев. 0,07	БАГОТИРОКС — табл. 0,06	ЛОЗАРЕЛ — табл. п.п.о. 0,11
Каптоприл* КАПОТЕН® — табл. 1,40	L-ТИРОКСИН-ФАРМАК® — табл. 0,03	ЛОЗАРТАН — табл. п.п.о. 0,09
Карбамазепин* ФИНЛЕПСИН® — табл. 0,54	L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛИН-ХЕМИ — табл. 0,02	БЛОКТРАН® — табл. п.п.о. 0,06
Кломифен* КЛОСТИЛБЕГИТ® — табл. 0,24	L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛИН-ХЕМИ — табл. 0,01	ПРЕЗАРТАН® — табл. п.п.о. 0,03
Колекальциферол* АКВАДЕТРИМ — капли для приема внутрь 0,19	Левотироксин натрия* + Калия йодид ЙОДТИРОКС® — табл. 0,02	ЛОЗАРТАН-РИХ-ТЕР — табл. п.п.о. 0,02
ВИТАМИН D ₃ БОН — р-р для в/м введ. и приема внутрь 0,02	ЙОДОКОМБ® 75/150 — табл. 0,02	Лутронин альфа* ЛУВЕРИС® — лиоф. д/р-ра для п/к введ. 0,01
Кортизон* КОРТИЗОН — табл. 0,03	Левотироксин натрия* + Лиотиронин* НОВОТИРАЛ — табл. 0,13	Магния оротат МАГНЕРОТ® — табл. 0,69
Ланреотид* СОМАТУЛИН® — лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. 0,02	ТИРЕОТОМ® — табл. 0,10	Мельдоний* МИЛДРОНАТ® — капс., р-р для в/в и парабул. введ. 1,85
Ларонидаз* АЛЬДУРАЗИМ® — коня. для р-ра д/инф. 0,04	Левотироксин натрия* + Лиотиронин* + Калия йодид ТИРЕОКОМБ® — табл. 0,10	КАРДИОНАТ — капс., р-р д/ин. 0,44
	Лейпрорелин* ЛЮКРИН ДЕПО® — лиоф. д/сусп. для в/м и п/к введ. пролонг. 0,12	МЕЛЬДОНИЙ ОРГАНИКА — р-р д/ин. —
	ЭЛИГАРД — лиоф. д/р-ра для п/к введ. 0,12	Менопропины МЕНОПУР® — лиоф. д/р-ра для в/м введ. 0,10
	Либоксин* + Толперизон* МИДОКАЛИМ®-РИХ-ТЕР — р-р д/ин. 0,25	Метилпреднизолон* МЕТИПРЕД — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. табл. 0,42
	Лизинаприл* ДИРОТОН® — табл. 1,05	СОЛУ-МЕДРОЛ® — лиоф. д/р-ра для в/в и в/м введ. 0,11
		МЕДРОЛ® — табл. 0,06

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®
ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ
ИЗ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ

www.endonorm.ru

ЛЕМОД® — лиоф.
д/р-ра для в/в и в/м
введ., табл. 0,02

Метопролол*

ЭГИЛОК® — табл. 1,20

БЕТАЛОК® — табл. 0,32

ЭГИЛОК® С — табл.
п.п.о. пролонг. 0,11

ЭГИЛОК® РЕТАРД —
табл. п.п.о. пролонг. 0,10

МЕТОЗОК® — табл.
п.п.о. пролонг. 0,05

Метформин*

ГЛЮКОФАЖ® — табл.
п.п.о. 0,44

МЕТФОРМИН — табл.,
табл. п.п.о. 0,43

СИОФОР® 850 — табл.
п.п.о. 0,42

СИОФОР® 500 — табл.
п.п.о. 0,30

ГЛЮКОФАЖ®
ЛОНГ — табл. пролонг. 0,26

ГЛИФОРМИН — табл.,
табл. п.п.о. 0,14

БАГОМЕТ® — табл.
п.п.о., табл. п.п.о. про-
лонг. 0,13

МЕТФОРМИН-ТЕ-
ВА — табл. п.п.о. 0,10

НОВОФОРМИН® —
табл. п.п.о. 0,07

МЕТОГАММА® 850 —
табл. п.п.о. 0,06

ФОРМИН ПЛИВА —
табл. п.п.о., табл. п.п.о. 0,06

ФОРМЕТИН® — табл. 0,06

МЕТФОРМИН-РИХ-
ТЕР — табл. п.п.о. 0,05

СИОФОР® 1000 — табл.
п.п.о. 0,05

МЕТОГАММА®
1000 — табл., табл. п.п.о. 0,05

МЕТОГАММА® 500 —
табл. п.п.о. 0,04

Метформин* + Росиглитазон*

АВАНДАМЕТ — табл.
п.п.о. 0,03

Миглустат

ЗАВЕСКА® — капс. 0,02

Нандролон*

РЕТАБОЛИЛ — р-р для
в/м введ. масл. 0,28

ДЕКА-ДУРАБОЛИН —
р-р для в/м введ. масл. 0,25

Натрия дезоксирибонукле- ат

ДЕРИНАТ® — р-р
д/местн. и наружн. 1,81

ДЕЗОКСИНАТ® — р-р
д/местн. и наружн. 0,06

Никотиновая кислота*

ЭНДУРАЦИН — табл.
пролонг. 0,04

Ницерголин*

НИЦЕРГОЛИН —
лиоф. д/р-ра для в/м
введ. 0,25

Ноноксинол*

СТЕРИЛИН® — супп.
ваг. 0,02

Норгестрел* + Эстрадиол*

ЦИКЛО-ПРОГИНО-
ВА® — драже 0,07

Октреотид*

ОКТРЕОТИД — р-р для
в/в и п/к введ. 0,20

САНДОСТАТИН — р-р
для в/в и п/к введ. 0,10

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ
ФС — мк/сферы д/супп.
для в/м введ. пролонг. 0,06

ОКТРЕОТИД-ДЕПО —
лиоф. д/супп. для в/м
введ. пролонг. 0,05

ОКТРЕОТИД® ФСИН-
ТЕЗ — р-р для в/в и п/к
введ. 0,04

Омега-3 триглицериды (ЭПК/ДГК=1,2/1-90%)

ОМАКОР™ — капс. 0,51

Орлистат*

КСЕНИКАЛ — капс. 0,41

ОРСОТЕН® — капс. 0,35

Парикальцитол*

ЗЕМПЛАР — капс., р-р
для в/в введ. 0,04

Пентоксифиллин*

ТРЕНТАЛ® — кони. для
р-ра д/инф., р-р д/ин.,
табл. п.п.о. раствор./ки-
шечн. 3,62

ПЕНТОКСИФИЛ- ЛИН — р-р д/ин., табл. п.п.о. ретард 0,82

ТРЕНТАЛ® 400 — табл.
п.п.о. пролонг. 0,22

ВАЗОНИТ® — р-р д/ин.,
табл. п.п.о. ретард. 0,17

АГАПУРИН® — р-р
д/ин. 0,11

ТРЕНПЕНТАЛ® — р-р
для в/в и в/а введ. 0,01

Пиоглиитазон*

ПНОГЛАР — табл. 0,07

АМАЛЪВИА — табл. 0,02

ДИАГЛИТАЗОН® —
табл. 0,01

Пиридоксин* + Тиамин* +
Цианкобаламин* + [Лидо-
каин*]

МИЛЬГАММА® — р-р
для в/м введ. 2,71

КОМПЛИГАМ В® — р-р
для в/м введ. 0,46

КОМБИЛИПЕН — р-р
для в/м введ. 0,38

ТРИГАММА® — р-р для
в/м введ. 0,05

Повидон-йод

БЕТАДИН® — р-р
д/местн. и наружн.
прим. 0,31

Поливитамины

ПЕНТОВИТ — табл.
п.п.о. 1,03

АНГИОВИТ® — табл.
п.п.о. 0,54

УНДЕВИТ — табл. п.п.о. 0,39

РЕВИТ — табл. п.п.о. 0,20

ПИКОВИТ® — табл. п.п.о. 0,14

ГЕКСАВИТ — табл. п.п.о. 0,13

ГЕНДЕВИТ — табл. п.п.о. 0,10

ДЕКАМЕВИТ — табл.
п.п.о. 0,10

АЭРОВИТ — табл. п.п.о. 0,08

АЛВИТИЛ® — табл. п.п.о. 0,08

Поливитамины + Минералы

СУПРАДИН® — табл.
п.п.о. 0,77

КОМПЛИВИТ — табл.
п.п.о. 0,50

БЕРОККА® ПЛЮС —
табл. п.п.о. 0,47

ЦЕНТРУМ® — табл. п.п.о. 0,29

СЕЛМЕВИТ® — табл.
п.п.о. 0,18

ТРИ-ВИ-ПЛЮС —
табл. п.п.о. 0,14

БИО-МАКС — табл. п.п.о. 0,13

ОЛИГОВИТ® — табл.
п.п.о. 0,12

МУЛЬТИ-ТАБС® АК-
ТИВ — табл. п.п.о. 0,12

ЦЕНТРУМ® СИЛЬ-
ВЕР — табл. п.п.о. 0,11

МУЛЬТИМАКС® —
табл. п.п.о. 0,09

МАТЕРНА — табл. п.о.	0,06
ПОЛИВИТ® — табл. п.о.	0,05
Преднизолон*	
ПРЕДНИЗОЛОН — р-р	
д/ин., табл.	0,70
ПРЕДНИЗОЛОНА	
ТАБЛЕТКИ — табл.	0,17
ПРЕДНИЗОЛОН НИ-	
КОМЕД — табл.	0,08
Пропилтиоурацил*	
ПРОПИЦИЛ® — табл.	0,17
Пропранолол*	
ОБЗИДАН® — табл.	0,17
ПРОПРАНОЛОЛ —	
табл.	0,11
АНАПРИЛИНА ТАБ-	
ЛЕТКИ — табл.	0,08
ИНДЕРАЛ — табл.	0,06
Рамиприл*	
АМПИРИЛАН® — табл.	0,27
ХАРТИЛ® — табл.	0,21
ТРИТАЦЕ® — табл.	0,12
ПИРАМИЛ® — табл.	0,08
ДИЛАПРЕЛ® — капс.	0,05
Ренаглинид*	
НОВОНОРМ® — табл.	0,05
Розувастатин*	
КРЕСТОР® — табл.	
п.п.о.	0,61
ТЕВАСТОР — табл.	
п.п.о.	0,47
РОКСЕРА® — табл.	
п.п.о.	0,43
МЕРТЕНИЛ® — табл.	
п.п.о.	0,28
РОЗУЛИП® — табл.	
п.п.о.	0,17
РОЗУКАРД — табл.	
п.п.о.	0,12
АКОРТА — табл. п.п.о.	0,10
РОЗУВАСТАТИН —	
табл. п.п.о.	0,06
Росиглитазон*	
АВАНДИЯ™ — табл.	
п.п.о.	0,04

Рыбий жир из печени трес-	
ки	
РЫБИЙ ЖИР — капс.	0,48
Саксаглиптин*	
ОНГЛИЗА® — табл.	
п.п.о.	0,47
Сибутрамин* + [Целлюлоза	
микросталлическая]	
РЕДУКСИН® — капс.	
желатин. тверд.	2,11
Симвастатин*	
ВАЗИЛИП® — табл. п.о.,	
табл. п.п.о.	0,16
СИМГАЛ — табл. п.о.	0,13
СИМВАСТОЛ® — табл.	
п.п.о.	0,05
СИМВОР® — табл. п.о.	0,03
СИМВАГЕКСАЛ® —	
табл. п.о.	0,02
АКТАЛИПИД® — табл.	
п.о.	0,02
Ситаглиптин*	
ЯНУВИЯ — табл. п.п.о.	0,29
Соматропин*	
НОРДИТРОПИН®	
НОРДИЛЕТ® — р-р для	
п/к введ.	0,09
РАСТАН® — лиоф.	
д/р-ра для п/к введ., р-р	
для п/к введ.	0,06
ГЕНОТРОПИН® —	
лиоф. д/р-ра для п/к	
введ.	0,06
САЙЗЕН® — лиоф.	
д/р-ра для п/к введ.	0,04
НОРДИТРОПИН®	
СИМПЛЕКС® — р-р для	
п/к введ.	0,01
Спиринолактон*	
СПИРОНОЛАКТОН —	
табл.	0,10
АЛЬДАКТОН — табл.	0,07
СПИРИКС® — табл.	0,06
ВЕРО-СПИРОНО-	
ЛАКТОН — табл.	0,01

Стронция ранелат	
БИВАЛОС® — пор.	
д/суп. для приема	
внутрь	0,25
Сулодексид*	
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф —	
капс., р-р для в/в и в/м	
введ.	0,62
Таурин*	
ДИБИКОР® — табл.	0,72
Тестостерон (смесь эфи-	
ров)	
СУСТАНОН-250 — р-р	
д/ин. масл., р-р для в/м	
введ. масл.	0,31
ОМНАДРЕН® 250 — р-р	
д/ин. масл.	0,25
Тестостерон*	
НЕБИДО — р-р для в/м	
введ.	0,29
АНДРИОЛ — капс.	0,20
АНДРОГЕЛЬ — гель	
д/наружн. прим.	0,13
АНДРИОЛ ТК® — капс.	0,04
Тиамазол*	
МЕРКАЗОЛИЛ — табл.	0,25
ТИРОЗОЛ® — табл.	
п.п.о.	0,17
Тиамин*	
ВИТАМИН В ₁ — р-р	
для в/м введ.	0,17
ТИАМИНА ХЛО-	
РИД — р-р для в/м введ.	0,08
Тинидазол* + Ципрофлокс-	
сацин*	
ЦИФРАН® СТ — табл.	
п.о.	0,69
ЦИПРОЛЕТ® А — табл.	
п.п.о.	0,24
Тиоктовая кислота	
ТИОГАММА® — капс.,	
конц. для р-ра д/инф.,	
р-р д/инф., табл. п.о.	0,56
ТИОКТАЦИД® 600 —	
табл. п.о.	0,31
ТИОКТАЦИД® БВ —	
табл. п.п.о.	0,30

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

**ЭФФЕКТИВЕН ПРИ УЗЛОВОМ ЗОБЕ
И АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ!**

www.endonorm.ru

ЭСПА-ЛИПОН — конц. для р-ра д/инф., табл. п.о., табл. п.п.о.	0,29
ТИОЛЕПТА® — р-р д/инф., табл. п.о., табл. п.п.о.	0,15
БЕРЛИТИОН® 600 — конц. для р-ра д/инф.	0,15
НЕЙРОЛИПОН — капс., конц. для р-ра д/инф.	0,05
Триамцинолон*	
КЕНАЛОГ® — табл.	0,59
ПОЛЬКОРТОЛОН — табл.	0,13
Трипторелин*	
ДИФЕРЕЛИН® — лиоф. д/р-ра для п/к введ., лиоф. д/суп. для в/м введ. пролонг.	0,60
Фенофибрат*	
ТРАЙКОР — табл. п.п.о.	0,45
ЛИПАНТИЛ 200 М — капс.	0,05
Флувастатин*	
ЛЕСКОЛ® — капс.	0,03
Флудрокортизон*	
КОРТИНЕФ® — табл.	0,08
Фоллитропин альфа*	
ГОНАЛ-Ф® — лиоф. д/р-ра для п/к введ.	0,22
Фосфолипиды	
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОР- ТЕ Н — капс.	2,42
ЭССЕНЦИАЛЕ® Н — капс.	0,87
РЕЗАЛЮТ® ПРО — капс.	0,30

АНТРАЛИВ® — капс.	0,09
ФОСФОНЦИАЛЕ — капс.	0,08
Хлорталидон*	
ОКСОДОЛИН — табл.	0,03
Динакалцет*	
МИМПАРА — табл. п.п.о.	0,14
Ципротерон*	
АНДРОКУР® — табл.	0,14
АНДРОКУР® ДЕПО — р-р для в/м введ. масл.	0,05
Ципротерон* + Эстрадиол*	
КЛИМЕН® — драже, табл. п.о.	0,04
Ципротерон* + Этинилэст- радиол*	
ХЛОЕ® — табл. п.п.о.	0,21
Ципрофибрат*	
ЛИПАНОР — капс.	0,02
Черники обыкновенной пло- ды	
МИРТИЛЕНЕ ФОР- ТЕ — капс.	0,06
Эксенатид*	
БАЕТА® — р-р для п/к введ.	0,10
Эртапенем*	
ИНВАНЗ® — лиоф. д/р-ра д/ин.	0,12
Эсатенолол*	
ЭСТЕКОР — табл.	0,02
Эсмолол*	
БРЕВИБЛОК® — р-р для в/в введ.	0,05

Эстрадиол*	
ДИВИТЕЛЬ — гель трансдерм.	0,13
КЛИМАРА® — пла- стырь-ГДТС	0,08
ЭСТРОФЕМ® — табл. п.п.о.	0,07
ЭСТРОЖЕЛЬ — гель трансдерм.	0,05
Эстрадиол* + Норэтисте- рон*	
ТРИСЕКВЕНС® — табл. п.о.	0,03
КЛИОГЕСТ® — табл. п.п.о.	0,02
ПАУЗОГЕСТ® — табл. п.п.о.	0,01
Эстрадиола валерат*	
ПРОГИНОВА® — драже	0,19
Эстриол	
ОВЕСТИН — крем ваг., супп. ваг., табл.	0,39
ЭСТРОКАД® — супп. ваг.	0,05
Этамзилат*	
ДИЦИНОН® — р-р для в/в и в/м введ., табл.	0,78
Этидроновая кислота*	
КСИДИФОН — р-р д/р-ра для приема внутри	0,18
Якорцев стелющихся тра- вы экстракт	
ТРИБЕСТАН — табл. п.п.о.	0,44

ГЛАВА 1. НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО МКБ-10

Указатель основан на принятой Минздравом России в 1997 году Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр — МКБ-10.

Данный указатель содержит торговые названия лекарственных средств, применяемых в эндокринологии (рубрики МКБ-10 E00-E07, E10-E16, E20-E35, E65-E90, E91 класса IV и некоторые рубрики классов VI, VII, IX, XIII, XIV, XV, XVIII, XX и XXI). Последним уровнем является трехзначный по МКБ-10. Рядом с торговым названием лекарственного средства приводятся его лекарственные формы и фирма-изготовитель. Все торговые названия имеют ссылку на страницу его описания (прямой шрифт).

КЛАСС IV. E00-E90. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ

E00-E07. Болезни щитовидной железы

E00. Синдром врожденной йодной недостаточности (E00.9 Синдром врожденной йодной недостаточности неуточненный)

ЙОДБАЛАНС™: табл.
(Takeda)..... 289

E01. Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния (E01.0 Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью)

ЙОДБАЛАНС™: табл.
(Takeda)..... 289

E03. Другие формы гипотиреоза (E03.9 Гипотиреоз неуточненный)

ЭУТИРОКС®: табл.
(Takeda)..... 641

E04. Другие формы нетоксического зоба (E04.0 Нетоксический диффузный зоб)

ЙОДБАЛАНС™: табл.
(Takeda)..... 289

E05. Тиреотоксикоз [гипертиреоз] (E05.9 Тиреотоксикоз неуточненный, E05.0 Тиреотоксикоз с диффузным зобом)

ТИРОЗОЛ®: табл. п.п.о.
(Takeda)..... 582

ЭГИЛОК®: табл. (EGIS Pharmaceuticals PLC)..... 617

ЭЛЬКАР®: р-р для приема внутрь (ПИК-ФАРМА)..... 631

ЭУТИРОКС®: табл.
(Takeda)..... 641

E06. Тиреоидит (E06.3 Аутоиммунный тиреоидит)

ВОЕБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. (Mucos Pharma GmbH & Co, KG)..... 173

МИЛАЙФ+СЕЛЕН:
капс. (ДИЖАФАРМ)..... 378

МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ:
капс. (ДИЖАФАРМ)..... 378

МИЛАЙФ®: пор. для приема внутрь; табл.
(ДИЖАФАРМ)..... 378

ПОЛЬКОРТОЛОН:
табл. (Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.)..... 528

E07. Другие болезни щитовидной железы (E07.8.0* Эутиреоидный синдром, E07.9 Болезнь щитовидной железы неуточненная)

ЙОДБАЛАНС™: табл.
(Takeda)..... 289

МИЛАЙФ+СЕЛЕН:
капс. (ДИЖАФАРМ)..... 378

МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ:
капс. (ДИЖАФАРМ)..... 378

МИЛАЙФ®: пор. для приема внутрь; табл.
(ДИЖАФАРМ)..... 378

БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634



ЭНДОНОРМ®

ТИРЕОТРОПНОЕ СРЕДСТВО
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

www.endonorm.ru

ЭНДОНОРМ®: капс. (Фитопанация)	634
ЭУТОПРОКС®: табл. (Takeda)	641

E10-E14. Сахарный диабет

E10. Инсулинозависимый сахарный диабет

АПИДРА® СОЛОСТАР®: р-р для п/к введ. (Пред- ставительство Акцио- нерного общества «Са- нофи-авентис груп»)	111
ЛАНТУС® СОЛОС- ТАР®: р-р для п/к введ. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»)	317
ЛЕВЕМИР® ПЕН- ФИЛЛ®: р-р для п/к введ. (Novo Nordisk)	327
ЛЕВЕМИР® ФЛЕК- СПЕН®: р-р для п/к введ. (Novo Nordisk)	339
МИЛАЙФ+СЕЛЕН: капс. (ДИЖАФАРМ)	378
МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ: капс. (ДИЖАФАРМ)	378
МИЛАЙФ®: пор. для приема внутрь; табл. (ДИЖАФАРМ)	378
НОВОМИКС® 30 ПЕН- ФИЛЛ®: сусп. для п/к введ. (Novo Nordisk)	423
НОВОМИКС® 30 ФЛЕКСПЕН®: сусп. для п/к введ. (Novo Nordisk)	434
НОВОРАПИД® ПЕН- ФИЛЛ®: р-р для в/в и п/к введ. (Novo Nordisk)	455
НОВОРАПИД® ФЛЕК- СПЕН®: р-р для в/в и п/к введ. (Novo Nordisk)	465

E11. Инсулинонезависимый сахарный диабет

АМАРИЛ®: табл. (Пред- ставительство Акцио- нерного общества «Са- нофи-авентис груп»)	66
АМАРИЛ® М: табл. п.п.о. (Представительство Акционерного общества «Санofi-авентис груп»)	76
ВИКТОЗА®: р-р для п/к введ. (Novo Nordisk)	154

ГАЛВУС: табл. (Novartis Pharma)	179
------------------------------------	-----

ГАЛВУС МЕТ: табл. п.п.о. (Novartis Pharma)	186
---	-----

ГЛЮКОВАНС®: табл. п.п.о. (Takeda)	202
--------------------------------------	-----

ГЛЮКОФАЖ®: табл. п.п.о. (Takeda)	210
-------------------------------------	-----

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ: табл. пролонг. (Takeda)	215
--	-----

ДИАБЕТОН® МВ: табл. с модиф. высоб. (Servier)	257
---	-----

ЛЕВЕМИР® ПЕН- ФИЛЛ®: р-р для п/к введ. (Novo Nordisk)	327
---	-----

ЛЕВЕМИР® ФЛЕК- СПЕН®: р-р для п/к введ. (Novo Nordisk)	339
--	-----

МИЛАЙФ+СЕЛЕН: капс. (ДИЖАФАРМ)	378
-----------------------------------	-----

МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ: капс. (ДИЖАФАРМ)	378
------------------------------------	-----

МИЛАЙФ®: пор. для приема внутрь; табл. (ДИЖАФАРМ)	378
---	-----

НОВОМИКС® 30 ПЕН- ФИЛЛ®: сусп. для п/к введ. (Novo Nordisk)	423
---	-----

НОВОМИКС® 30 ФЛЕКСПЕН®: сусп. для п/к введ. (Novo Nordisk)	434
---	-----

НОВОНОРМ®: табл. (Novo Nordisk)	447
------------------------------------	-----

НОВОРАПИД® ПЕН- ФИЛЛ®: р-р для в/в и п/к введ. (Novo Nordisk)	455
--	-----

НОВОРАПИД® ФЛЕК- СПЕН®: р-р для в/в и п/к введ. (Novo Nordisk)	465
--	-----

НОЛИПРЕЛ® А: табл. п.п.о. (Servier)	476
--	-----

ОНГЛИЗА®: табл. п.п.о. (АстраЗенека Фар- масьютикалз ООО)	514
---	-----

ПАНКРАГЕН®: капс. (Penmid Bio)	527
-----------------------------------	-----

E14. Сахарный диабет неу- точненный (E14.5 Язва диа- бетическая)

BALSAMED INTENSIV БАЛЬЗАМ ДЛЯ ИН- ТЕНСИВНОГО ЕЖЕ- ДНЕВНОГО УХОДА ЗА СУХОЙ ЧУВСТВИ- ТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ СТОП: бальзам д/стоп (esparga GmbH)	121
---	-----

BALSAMED БАЛЬЗАМ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА ЗА ЧУВСТВИ- ТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ СТОП: бальзам д/стоп (esparga GmbH)	121
---	-----

АЛФАВИТ® ДИАБЕТ: табл. (АКВИОН)	58
------------------------------------	----

БЕТАДИН®: р-р д/местн. и наружн. прим. (EGIS Pharmaceuticals PLC)	123
---	-----

ВИТАМИНЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕ- ТОМ: табл. (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)	172
--	-----

ДЕРИНАТ®: р-р д/местн. и наружн. прим. (Техно- медсервис)	226
---	-----

МИЛЬГАММА® КРЕМ ДЛЯ УХОДА ЗА НОГА- МИ: крем д/ног (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)	393
---	-----

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. (Пред- ставительство Акцио- нерного общества «Са- нофи-авентис груп»)	587
---	-----

ЭСЛИДИН®: капс. (STADA CIS)	636
--------------------------------	-----

E20-E35. Нарушения других эндокринных желез

E20. Гипопаратиреоз (E20.1 Псевдогипопаратиреоз)

АЛЬФА Д ₃ -ТЕВА: капс. (Teva)	61
---	----

E21. Гиперпаратиреоз и дру- гие нарушения паразито- видной [околощитовидной] железы

АЛЬФА Д ₃ -ТЕВА: капс. (Teva)	61
---	----

МИМПАРА: табл. п.п.о. (Amgen)	394
----------------------------------	-----

Е22. Гиперфункция гипофиза (Е22.1 Гиперпролактинемия, Е22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм)**АГАЛАТЕС:** табл. (*Teva*) 48**ДОСТИНЕКС®:** табл. (*Pfizer H.C.P. Corporation*) 278**МАСТОДИНОН®:** капли для приема внутрь; табл. (*Bionorica*) 371**НОРДИТРОПИН®**
НОРДИЛЕТ®: р-р для п/к введ. (*Novo Nordisk*) 491**ОКТРЕОТИД® ФСИН-ТЕЗ:** р-р для в/в и п/к введ. (*Ф-Синтез ЗАО*) 501**ОКТРЕОТИД-ЛОНГ**
ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг (*Ф-Синтез ЗАО*) 506**САЙЗЕН®:** лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*МЕРК СЕ-РОНО*) 567**Е23. Гипофункция и другие нарушения гипофиза (Е23.7 Болезнь гипофиза неуточненная, Е23.0 Гипопитуитаризм, Е23.2 Несахарный диабет)****ГОНАЛ-Ф®:** лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*МЕРК СЕ-РОНО*) 221**ЛУВЕРИС®:** лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*МЕРК СЕРОНО*) 365**МЕНОПУР®:** лиоф. д/р-ра для в/м введ. (*Ferring Pharmaceuticals B.V.*) 374**НАТИВА:** табл. (*Natuna ООО*) 415**НЕБИДО:** р-р для в/м введ. (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 418**Е27. Другие нарушения надпочечников****ПОЛЬКОРТОЛОН:**табл. (*Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa S.A.*) 528**Е28. Дисфункция яичников****(Е28.1 Избыток андрогенов, Е28.0 Избыток эстрогенов,****Е28.8 Другие виды дисфункции яичников, Е28.3 Первичная яичниковая недостаточность, Е28.2 Синдром поликистоза яичников)****АНДРОКУР®:** табл. (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 89**БУСЕРЕЛИН ФСИН-ТЕЗ:** спрей наз. доз. (*Ф-Синтез ЗАО*) 138**БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ**
ФС: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Ф-Синтез ЗАО*) 141**ГОНАЛ-Ф®:** лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*МЕРК СЕ-РОНО*) 221**КЛИМАДИНОН®:** капли для приема внутрь (*Bionorica*) 313**КЛИМАДИНОН® УНО:** табл. п.п.о. (*Bionorica*) 315**МАСТОДИНОН®:** капли для приема внутрь; табл. (*Bionorica*) 371**МЕНОПУР®:** лиоф. д/р-ра для в/м введ. (*Ferring Pharmaceuticals B.V.*) 374**МИЛАЙФ+СЕЛЕН:** капс. (*ДИЖАФАРМ*) 378**МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ:** капс. (*ДИЖАФАРМ*) 378**МИЛАЙФ®:** пор. для приема внутрь; табл. (*ДИЖАФАРМ*) 378**Е29. Дисфункция яичек (Е29.1 Гипофункция яичек)****МЕНОПУР®:** лиоф. д/р-ра для в/м введ. (*Ferring Pharmaceuticals B.V.*) 374**НЕБИДО:** р-р для в/м введ. (*Bayer Pharmaceuticals AG*) 418**Е34. Другие эндокринные нарушения (Е34.8 Другие уточненные эндокринные расстройства, Е34.3 Низкорослость [карликовость], не классифицированная в других рубриках, Е34.0 Карциноидный синдром)****БУСЕРЕЛИН ФСИН-ТЕЗ:** спрей наз. доз. (*Ф-Синтез ЗАО*) 138**БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ**
ФС: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (*Ф-Синтез ЗАО*) 141**НОРДИТРОПИН®**
НОРДИЛЕТ®: р-р для п/к введ. (*Novo Nordisk*) 491**ОКТРЕОТИД® ФСИН-ТЕЗ:** р-р для в/в и п/к введ. (*Ф-Синтез ЗАО*) 501**ОКТРЕОТИД-ЛОНГ**
ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг (*Ф-Синтез ЗАО*) 506**САЙЗЕН®:** лиоф. д/р-ра для п/к введ. (*МЕРК СЕ-РОНО*) 567**Е65-Е68. Ожирение и другие виды избыточного питания****Е66. Ожирение****ДИЕТРЕССА:** табл. д/рассас. (*Материя Медика Холдинг НПФ ООО*) 265**ОРСОСЛИМ:** капс. (*KRKA*) 522БАД. Не является
лекарственным
средством (200-ФЗ)
см. стр. 634**ЭНДОНОРМ®**НОВАЯ ЖИЗНЬ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

www.endonorm.ru

ОРСОТЕН®: капс. (KRKA)	523
РЕДУКСИН®: капс. же- латин, тверд. (Про- мо-Мед)	542
E70-E90. Нарушения обмена веществ	
E75. Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов (E75.2 Другие сфинголипидозы)	
ЗАВЕСКА®: капс. (Actelion Pharmaceuticals)	283
РЕПЛАГАЛ: конц. для р-ра д/инф. (Shire Pharmaceutical Contracts Limited)	555

ЦЕРЕЗИМ®: лиоф. д/р-ра д/инф. (Genzyme Corp.)	612
---	-----

E76. Нарушения обмена глюкозаминогликанов (E76.1 Мукополисахаридоз, тип II)

ЭЛАПРАЗА®: конц. для р-ра д/инф. (Shire Pharmaceutical Contracts Limited)	624
--	-----

E78. Нарушения обмена липопротеинов и другие липидемии (E78.9 Нарушения обмена липопротеинов неуточненные)

АТЕРОКЛЕФИТ®: экстр. жидк. для приема внутри (Эвалар)	119
---	-----

ГЕПАГАРД АКТИВ®: капс. (АнвиЛаб)	199
ГЕПАГАРД®: капс. (Ан- виЛаб)	198

МАГНЕРОТ®: табл. (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)	369
--	-----

E91*. Диагностика заболеваний эндокринной системы ЭУТИРОКС®: табл. (Takeda)	641
--	-----

КЛАСС VI. G00-G99. Болезни нервной системы

G60-G64. Полинейропатии и другие поражения периферической нервной системы

G63. Полинейропатия при болезнях, классифицированных в других рубриках (G63.3 Полинейропатия при других эндокринных болезнях и нарушениях обмена веществ (E00-E07+, E15-E16+, E20-E34+, E70-E89+), G63.2 Диабетическая полинейропатия)

(E10-E14+ с общим четвертым знаком .4))

ЗАВЕСКА®: капс. (Actelion Pharmaceuticals)	283
МИЛЬГАММА®: р-р для в/м введ. (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)	387

ТИОГАММА®: конц. для р-ра д/инф.; р-р д/инф.; табл. п.о. (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG)	577
--	-----

ФИНЛЕПСИН® РЕ- ТАРД: табл. пролонг. (Teva)	593
--	-----

ЦЕРЕЗИМ®: лиоф. д/р-ра д/инф. (Genzyme Corp.)	612
---	-----

ЭСПА-ЛИПОН: конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. (esparma GmbH)	638
--	-----

КЛАСС VII. H00-H59. Болезни глаза и его придаточного аппарата

H30-H36. Болезни сосудистой оболочки и сетчатки

H36. Поражения сетчатки при болезнях, классифицированных в других рубриках (H36.0 Диабетическая ретинопатия (E10-E14+ с общим четвертым знаком .3))

БИЛОБИЛ®: капс. (KRKA)	134
---------------------------------	-----

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ: капс. (KRKA)	136
---------------------------------------	-----

ВАЗОМАГ: р-р д/ин.	145
-------------------------	-----

ВОБЭНЗИМ: табл. п.о. раствор./кишечн. (Mucos Pharma GmbH & Co, KG)	173
---	-----

КАРДИОНАТ: р-р д/ин. (STADA CIS)	296
---	-----

РЕТИНАЛАМИН®: лиоф. д/р-ра для в/м и парабульб. введ. (ГЕРО- ФАРМ)	559
---	-----

КЛАСС IX. I00-I99. Болезни системы кровообращения

I70-I79. Болезни артерий, артериол и капилляров

I79. Поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках (I79.2 Периферическая ан-

гиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках)

АКТОВЕГИН®: р-р д/ин.; р-р д/инф.; табл. п.о. (Takeda)	53
--	----

ГИНКОУМ®: капс. (Эва- лар)	200
-------------------------------------	-----

ТРЕНТАЛ®: конц. для р-ра д/инф.; табл. п.п.о. раствор./кишечн. (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»*)... ..587

ТРЕНТАЛ® 400: табл. п.п.о. пролонг. (*Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»*)... ..587

КЛАСС XIII. M00-M99. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани

M80-M94. Остеопатии и хондропатии

M80-M85. Нарушения плотности и структуры кости

M81. Остеопороз без патологического перелома (M81.0 Постменопаузальный остеопороз)

АЛЬФА Д₃-ТЕВА: капс. (*Teva*)... ..61

АНЖЕЛИК®: табл. п.п.о. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)... ..102

БИВАЛОС®: пор. д/сусп. для приема внутрь (*Servier*)... ..125

ВЕПРЕНА: спрей наз. доз. (*Натива ООО*)... ..149

КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ: табл. шип. (*Сандоз ЗАО*)... ..293

ПРОЛИАТМ: р-р для п/к введ. (*Amgen*)... ..534

РЕЗОКЛАСТИН ФС: конц. для р-ра д/инф. (*Ф-Синтез ЗАО*)... ..550

ТЕВАНАТ®: табл. (*Teva*)... ..573

ФОРОЗА®: табл. п.п.о. (*Сандоз ЗАО*)... ..603

M82. Остеопороз при болезнях, классифицирован-

ных в других рубриках (M82.8 Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках)

РЕЗОКЛАСТИН ФС: конц. для р-ра д/инф. (*Ф-Синтез ЗАО*)... ..550

КЛАСС XIV. N00-N99. Болезни мочеполовой системы

N00-N08. Гломерулярные болезни

N08. Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках (N08.3 Гломеруляр-

ные поражения при сахарном диабете (E10-14+ с общим четвертым знаком .2))

ДИЛАПРЕЛ®: капс. (*БЕРТЕКС*)... ..267

ЛОРИСТА®: табл. п.п.о. (*KRKA*)... ..361

ХАРТИЛ®: табл. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)... ..606

КЛАСС XXI. Z00-Z99. Факторы, влияющие на состояние здоровья и обращения в учреждения здравоохранения

Z30-Z39. Обращения в учреждения здравоохранения в связи с обстоятельствами, относящимися к репродуктивной функции

Z30. Наблюдение за применением противозачаточных средств (Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции)

БЕТАДИН®: р-р д/местн. и наружн. прим. (*EGIS Pharmaceuticals PLC*)... ..123

ДЖЕС®: табл. п.п.о. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)... ..229

ДЖЕС® ПЛЮС: табл. п.п.о. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)... ..243

КЛАЙРА: табл. п.п.о. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)... ..299

МИРЕНА®: в/маточн. терап. система (*Bayer Pharmaceuticals AG*)... ..403

ЯРИНА®: табл. п.п.о. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)... ..648

ЯРИНА® ПЛЮС: табл. п.п.о. (*Bayer Pharmaceuticals AG*)... ..662

ГЛАВА 2. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

АГАЛАТЕС (AGALATES)

Каберголин* 292

*Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
(Израиль)*



табл. 0,5 мг, фл. темн. стекл. 2, 8,
пач. картон. 1

Агалатес

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

каберголин 0,5 мг

вспомогательные вещества: лак-

тоза — 75,8 мг; L-лейцин — 3,6 мг;

магния стеарат (Е572) — 0,1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Белые плоские овальные таблетки с фаской и риской на одной стороне, с гравировкой «0.5» с одной стороны от риски и «СВГ» с другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА.

Каберголин — синтетический алкалоид спорыньи, производное эрголина, агонист дофаминовых рецепторов длительного действия, ингибирующий секрецию пролактина. Механизм действия каберголина включает стимуляцию центральных дофаминергических рецеп-

торов гипоталамуса. В дозах более высоких, чем требуются для подавления секреции пролактина, препарат вызывает центральный дофаминергический эффект, обусловленный стимуляцией дофаминовых D_2 -рецепторов. Действие препарата носит дозозависимый характер. Снижение содержания пролактина в крови обычно наблюдается через 3 ч и сохраняется в течение 2–3 нед, в связи с чем для подавления секреции молока обычно достаточно приема одной дозы препарата. При лечении гиперпролактинемии содержание пролактина в крови нормализуется через 2–4 нед применения препарата в эффективной дозе. Нормальный уровень пролактина может сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены препарата.

Каберголин обладает высоко селективным действием и не влияет на базальную секрецию других гормонов гипофиза и кортизола. Единственным фармакодинамическим эффектом, не связанным с терапевтическим действием, является снижение АД. Максимальный гипотензивный эффект развивается обычно через 6 ч после однократного приема препарата; степень снижения АД и частота развития гипотензивного эффекта дозозависимы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА.

Всасывание. После приема внутрь каберголин быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 0,5–4 ч. Пища не оказывает влияния на всасывание или распределение каберголина.

Распределение. Связывание каберголина (при концентрации 0,1–10 нг/мл) с белками плазмы составляет 41–42%.

Метаболизм. В моче обнаружены метаболиты каберголина: 6-аллил-8β-карбоксиэрголин в количестве 4–6% от принятой дозы, а также три других метаболита с общим содержанием менее 3%.

Все метаболиты в значительно меньшей степени (по сравнению с каберголином) ингибируют секрецию пролактина.

Выведение. Каберголин обладает длительным $T_{1/2}$ — 63–68 ч у здоровых добровольцев и 79–115 ч у пациенток с гиперпролактинемией.

При таком $T_{1/2}$ равновесное состояние достигается через 4 нед. В моче и кале обнаружено соответственно 18 и 72% от принятой дозы. Содержание неизмененного каберголина в моче составляет 2–3%.

Фармакокинетика имеет линейный характер до дозы 7 мг/сут.

Доклинические данные по безопасности

Как показано в доклинических исследованиях, каберголин безопасен в значительном диапазоне доз и не имеет тератогенного, мутагенного или канцерогенного эффекта.

ПОКАЗАНИЯ

- подавление физиологической послеродовой лактации (только по медицинским показаниям);
- подавление уже установившейся лактации (только по медицинским показаниям);
- нарушения, связанные с гиперпролактинемией (включая такие функциональные расстройства как аменорея, олигоменорея, ановуляция, галакторея);
- пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы);
- идиопатическая гиперпролактинемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- послеродовая или неконтролируемая артериальная гипертензия;
- гиперчувствительность к каберголину, другим алкалоидам спорыньи или любому компоненту препарата;
- тяжелые нарушения функции печени;
- нежелательные явления со стороны легких, такие как плеврит или фиброз (в т.ч. в анамнезе), связанные с приемом агонистов дофамина;

- психозы (в т.ч. в анамнезе) или риск их развития;
- беременность и развившиеся на ее фоне преэклампсия и эклампсия;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 16 лет;
- поражение клапанов сердца вследствие длительной терапии каберголином, подтвержденное эхокардиографией;
- одновременное применение с антибиотиками группы макролидов;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипотензией, синдромом Рейно, пептическими язвами или желудочно-кишечными кровотечениями, сонливостью, внезапными приступами сна, терминальной стадией почечной недостаточности или находящимся на гемодиализе, пациентам старше 65 лет; при продолжительном лечении каберголином.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности и лактации.

Перед началом приема препарата следует исключить беременность. Рекомендуется избегать наступления беременности в течение не менее 1 мес после прекращения лечения.

Имеются ограниченные данные по приему препарата во время беременности, полученные в течение первых 8 нед после зачатия. Применение каберголина не сопровождалось повышением риска аборт, преждевременных родов, множественных беременностей или врожденных нарушений. Других данных до настоящего времени не получено.

В исследованиях на животных прямого или косвенного неблагоприятного влияния каберголина на течение беременности, развитие эмбрио-

А

на/плода, роды или постнатальное развитие не обнаружено.

Учитывая ограниченный опыт применения каберголина при беременности, при ее планировании препарат следует отменить. В случае наступления беременности во время лечения каберголин немедленно отменяют. В связи с возможностью экспансии ранее существовавшей опухоли следует мониторировать признаки увеличения гипофиза у беременных.

Поскольку каберголин подавляет лактацию, препарат не следует назначать матерям, которые предпочитают грудное вскармливание младенцев. Во время лечения каберголином следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, предпочтительно во время еды.

Взрослые

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией: рекомендуемая начальная доза — 0,5 мг в неделю в 1 или 2 приема (например в понедельник и четверг). Дозировка повышается постепенно, обычно на 0,5 мг/нед с интервалом в 1 мес до достижения оптимального терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза не должна превышать 3 мг.

Поддерживающая доза — 1 мг/нед (0,25–2 мг/нед); в отдельных случаях у пациентов с гиперпролактинемией до 4,5 мг/нед.

При применении препарата Агалатес в дозах выше 1 мг/нед рекомендуется делить недельную дозу на 2 или более приемов, в зависимости от переносимости.

Для подавления физиологической послеродовой или уже установившейся лактации: рекомендуемая доза — 1 мг однократно в течение первых 24 ч после рождения ребенка.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени или почек. Информация представлена в разделах

«Противопоказания» и «Особые указания».

Применение у пациентов старше 65 лет. Учитывая показания к применению, опыт применения каберголина у пациентов старше 65 лет ограничен. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии специфического риска.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями ВОЗ: очень часто (не менее 10%); часто (не менее 1%, но менее 10%); нечасто (не менее 0,1%, но менее 1%); редко (не менее 0,01%, но менее 0,1%); очень редко (менее 0,01%), включая единичные случаи.

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакция гиперчувствительности, кожная сыпь.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто — эритромеалгия.

Со стороны нервной системы: часто — галлюцинации, расстройство сна, замешательство, головокружение, дискинезия, повышение либидо, головная боль, сонливость, депрессия; нечасто — гиперкинез, психотическое расстройство, бред, парестезия, переходящая гемипарезия, обморок; очень редко — внезапный приступ сна, патологическое влечение к азартным играм.

Со стороны CCC: часто — постуральная гипотензия, стенокардия, поражение клапанов сердца (в т.ч. с регургитацией), перикардит, перикардальный выпот, приливы, ощущение сердцебиения, периферические отеки.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, боль в животе; часто — диспепсия, рвота, гастрит, запор; редко — боль в эпигастральной области; очень редко — ретроперитонеальный фиброз.

Со стороны дыхательной системы: часто — одышка; нечасто — плевральный выпот, фиброз легкого, носовое кровотечение.

Прочие: часто — астения, слабость, нарушение функции печени, боль в молочной железе, нарушение зрения;

очень редко — судороги в мышцах нижних конечностей, повышение активности креатинфосфокиназы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Влияние макролидных антибиотиков на содержание в плазме каберголина при их совместном использовании не изучено. Учитывая возможность повышения уровня каберголина, препарат не рекомендуется применять в сочетании с макролидами.

Механизм действия каберголина связан с прямой стимуляцией дофаминовых рецепторов, поэтому его не следует применять в комбинации с антагонистами дофаминовых рецепторов (фенотиазины, бутирофеноны, тioxантены, метоклопрамид).

Отсутствует информация о взаимодействиях каберголина с другими алкалоидами спорыньи, тем не менее не рекомендуется длительное применение таких комбинаций.

Учитывая фармакодинамику каберголина (гипотензивное действие), необходимо принимать во внимание взаимодействие с ЛС, снижающими АД.

В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Паркинсона фармакокинетического взаимодействия с леводопой или селегилином не обнаружено. Фармакокинетические взаимодействия с другими препаратами на основании имеющейся информации о метаболизме каберголина предсказать невозможно.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Сведений о передозировке препарата нет. Исходя из результатов экспериментов на животных, можно ожидать появление симптомов, обусловленных гиперстимуляцией дофаминовых рецепторов: тошнота, рвота, снижение АД, нарушение сознания/психозы или галлюцинации. Если показано, следует предпринять меры по восстановлению АД. Кроме того, при выраженной симптоматике со стороны ЦНС (галлюцинации) может потребоваться применение антагонистов дофамина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Чтобы открыть флакон, сначала нажмите на крышку, затем поверните ее, как показано на крышке. Капсулу с силикагелем из флакона не извлекать и не употреблять внутрь.

Данные об эффективности и безопасности препарата Агалатес у пациентов с нарушениями функции печени или почек ограничены. Фармакокинетика каберголина существенно не меняется при умеренной или тяжелой почечной недостаточности. Она не изучена у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или при гемодиализе. Поэтому у таких пациентов препарат Агалатес следует применять с осторожностью. Влияние алкоголя на общую переносимость препарата Агалатес не установлено.

Применение препарата Агалатес может вызывать симптоматическую артериальную гипотензию, особенно при совместном приеме с ЛС, снижающими АД. Рекомендуется регулярно измерять АД в первые 3–4 дня после начала лечения.

При длительном применении препарата Агалатес и других производных спорыньи, проявляющих активность по отношению к серотониновым 5НТ_{2В}-рецепторам, повышается риск развития фиброзных и серозно-воспалительных заболеваний, таких как экссудативный плеврит, плевральный фиброз, легочный фиброз, перикардит, поражение одного и более клапанов сердца (аортальный, митральный, трехстворчатый), ретроперитонеальный фиброз. Отмена препарата Агалатес в случае развития указанной патологии приводила к улучшению признаков и симптомов.

Перед началом длительной терапии препаратом Агалатес все пациенты должны пройти полное обследование для выявления поражения клапанов сердца, определения функционального состояния легких и почек для предотвращения ухудшения течения сопутствующих заболеваний.

При появлении новых клинических симптомов со стороны дыхательной системы рекомендуется рентгеноскопия легких. У пациентов с плевральными выпотами/фиброзом отмечалось повышение СОЭ, в связи с этим при повышенной СОЭ без явных клинических признаков также следует провести рентгенологическое обследование.

При длительной терапии препаратом Агалатес возможно постепенное развитие фиброзных нарушений, поэтому в ходе лечения следует контролировать появление таких симптомов, как одышка, укорочение дыхания, кашель, боль в грудной клетке, боль в пояснице, отек нижних конечностей, признаки наличия ретроперитонеального фиброза, сердечная недостаточность.

После начала терапии препаратом Агалатес с целью профилактики фиброзных нарушений следует контролировать состояние клапанов сердца и провести ЭКГ обследование в течение 3–6 мес. Далее частота контроля ЭКГ устанавливается врачом индивидуально для каждого пациента, но не реже, чем 1 раз в 6–12 мес. В случае появления или ухудшения клапанной регургитации, сужения просвета или утолщения стенки клапана терапию препаратом Агалатес следует прекратить.

Потребность пациента в других видах клинического обследования устанавливается врачом на индивидуальной основе.

При применении препарата Агалатес может появляться сонливость и эпизоды внезапного засыпания, особенно у пациентов с болезнью Паркинсона (см. «Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами»).

При применении препарата Агалатес отмечалось повышение либидо, гиперсексуальность, патологическое влечение к азартным играм. Эти симптомы были обратимы и исчезали при снижении дозы или отмене препарата Агалатес.

Гиперпролактинемия в сочетании с аменореей и бесплодием могут быть связаны с опухолью гипофиза, поэтому до начала терапии препаратом Агалатес необходимо выяснить причину гиперпролактинемии.

Рекомендуется проверять содержание пролактина в сыворотке крови каждый месяц, т.к. после достижения эффективного терапевтического режима нормальная концентрация пролактина сохраняется в течение 2–4 нед.

После отмены препарата Агалатес гиперпролактинемия обычно возникает вновь. Однако у некоторых пациентов наблюдается стойкое снижение концентрации пролактина в течение нескольких месяцев.

Применение препарата Агалатес восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. Поскольку беременность может наступить до возобновления менструаций, тесты на беременность рекомендуется проводить в период аменореи, а после восстановления менструального цикла — во всех случаях их задержки более чем на 3 дня. Женщинам, не планирующим беременность, рекомендуется применять эффективные негормональные средства контрацепции во время лечения препаратом Агалатес и после его окончания. Женщинам, планирующим беременность, зачатие рекомендуется не ранее чем через 1 мес после отмены препарата Агалатес.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентов следует проинформировать о необходимости соблюдения осторожности при вождении автомобиля или управлении механизмами. Пациенты, у которых уже наблюдались сонливость и/или эпизоды внезапного засыпания при лечении препаратом Агалатес, должны отказаться от вождения автомобиля или другой деятельности, требующей повышенной концентрации внима-

ния и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 0,5 мг. По 2 или 8 табл. во флаконе темного стекла (тип III) с горлышком, запечатанным мембраной из алюминиевой фольги и пленки (полиэфир/ПЭ), с крышкой из ПЭВП, снабженной системой против вскрытия детьми, флакон содержит капсулу цилиндрической формы с силикагелем и уплотнитель из ваты. По 1 флакону в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Агальсидаза альфа* (Agalsidase alfa*)

☞ *Синонимы*

Реплагал: конц. для р-ра д/инф. (Shire Pharmaceutical Contracts Limited) 555

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN®)

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для инфузий
4 или 8 мг/мл, в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл

активное вещество:
депротеинизированный гемодериват крови телат 25 мл
50 мл

(эквивалентно 1 или 2 г сухой массы соответственно)

вспомогательные вещества: натрия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инфузий
4 мг/мл, в растворе декстрозы 250 мл

активное вещество:
депротеинизированный гемодериват крови телат 25 мл
(эквивалентно 1 г сухой массы)

вспомогательные вещества: декстроза; натрия хлорид; вода для инъекций

Раствор для инъекций 1 мл

активные вещества:

депротеинизированный гемодериват крови телат 40 мг
натрия хлорид. 26,8 мг

вспомогательные вещества: вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор для инфузий: прозрачный, от бесцветного до слабо-желтого цвета.

Раствор для инъекций: прозрачный, желтоватый, практически свободный от частиц.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антигипоксикант. Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходит соединения с молекулярной массой менее 5000 Да).

Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и сни-



р-р д/инф. 4 мг/мл, в р-ре натрия хлорида 0,9%, фл. 250 мл, пач. картон. 1
Актовегин®



жению образования лактата), обладает, таким образом, антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин после парентерального введения и достигает максимума в среднем через 3 ч (2–6 ч).

Актовегин® увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК.

Влияние Актовегина® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).

У пациентов с сахарным диабетом и ДПН Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. С помощью фармакокинетических методов невозможно изучать фармакокине-

тические показатели препарата Актовегин®, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. До настоящего времени не обнаружено снижение фармакологического эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например печеночная или почечная недостаточность, изменение метаболизма, связанное с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

ПОКАЗАНИЯ

- метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, ЧМТ);
- заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения (пролежни), нарушение процессов заживления ран);
- профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии;
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (ангиопатия, трофические язвы);
- диабетическая полинейропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам.
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- отек легких;
- олигурия;
- анурия;
- задержка жидкости в организме.

С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Использование препарата у беременных не вызывало негативного воздействия на мать или плод. Однако при применении у беременных женщин необходимо учитывать потенциальный риск для плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/а, в/в (в т.ч. в виде инфузий), в/м, трансуретрально.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций рекомендуется проводить тест на наличие гиперчувствительности к препарату до начала инфузии.

Ишемический инсульт. 250–500 мл раствора для инфузий (1000–2000 мг препарата) в сутки в/в на протяжении 2 нед или 20–50 мл раствора для инъекций (800–2000 мг препарата) в 200–300 мл 0,9% натрия хлорида или 5% раствора декстрозы в/в капельно в течение 1 нед, далее — по 10–20 мл (400–800 мг препарата) в/в капельно в течение 2 нед. Затем — переход на таблетированную форму.

Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга. 250–500 мл раствора для инфузий (1000–2000 мг препарата) в сутки или 5–25 мл раствора для инъекций (200–1000 мг препарата) в сутки в/в в течение 2 нед с последующим переходом на таблетированную форму.

Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия. 250 мл (1000 мг) раствора для инфузий в/а или в/в ежедневно или несколько раз в неделю с последующим переходом на таблетированную форму. 20–30 мл раствора для инъекций (800–1200 мг препарата) в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы в/а или в/в ежедневно, в течение 4 нед.

Диабетическая полинейропатия. 250–500 мл раствора для инфузий или 50 мл раствора для инъекций (2000 мг препарата) в сутки в/в на протяжении 3 нед с последующим переходом на таблетированную форму.

Заживление ран. 250 мл раствора для инфузий (1000 мг препарата) в/в ежедневно или несколько раз в неделю, в зависимости от скорости заживления. 10 мл раствора для инъекций (400 мг препарата) в/в или 5 мл в/м ежедневно или 3–4 раза в неде-

лю, в зависимости от скорости заживления. Возможно совместное применение с лекарственными формами Актовегина® для наружного применения.

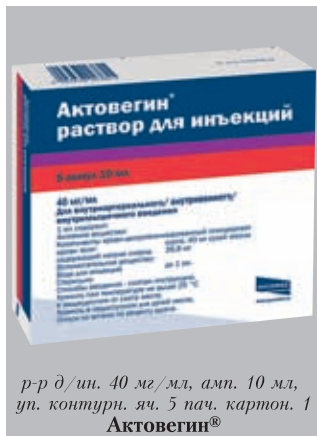
Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек. 250 мл раствора для инфузий (1000 мг препарата) в/в за день до начала и ежедневно во время лучевой терапии, а также в течение 2 нед после ее окончания с последующим переходом на таблетированную форму. Скорость введения — около 2 мл/мин. 5 мл раствора для инъекций (200 мг) в/в ежедневно в перерывах радиационного воздействия.

Радиационный цистит. Трансуретрально, 10 мл раствора для инъекций (400 мг препарата) в сочетании с терапией антибиотиками. Скорость введения — около 2 мл/мин.

Длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания.

Инструкция по использованию ампул с точкой разлома

1. Расположить кончик ампулы точкой разлома вверх.



р-р д/ин. 40 мг/мл, амп. 10 мл,
уп. контурн. яч. 5 пач. картон. 1
Актовегин®



р-р д/инф. 4 мг/мл
в р-ре декстрозы, фл. 250 мл,
нач. картон. 1
Актовегин®

2. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз.

3. Отломить кончик ампулы по точке разлома движением от себя.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия), вплоть до анафилактического шока.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В настоящее время неизвестно.

Однако во избежание возможной фармацевтической несовместимости не рекомендуется добавлять другие ЛС к инфузионному раствору Актовегин®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При многократных введениях следует контролировать водно-электролитный баланс плазмы крови.

Инфузионный раствор и раствор для инъекций имеют слегка желтоватый оттенок. Интенсивность окраски может варьироваться от одной партии к другой в зависимости от особенностей использованных исходных материалов, однако это не сказывается отрицательно на активности препарата или его переносимости.

Не следует использовать непрозрачный раствор или раствор, содержащий посторонние частицы. После вскрытия флакона (ампулы), раствор нельзя хранить.

В случае в/м способа применения препарат вводят медленно, не более 5 мл. Из-за возможности возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить пробную инъекцию (2 мл в/м).

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для инфузий в растворе натрия хлорида 0,9%, 4 мг/мл, 8 мг/мл или в растворе декстрозы, 4 мг/мл. По 250 мл во флаконе для инфузий из бесцветного стекла (тип II по Европейской фармакопее), укупоренном пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку, сверху закрытом крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия. 1 фл. помещают в картонную пачку. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Раствор для инъекций, 40 мг/мл. По 2, 5, 10 мл препарата в бесцветных стеклянных ампулах (тип I по Европейской фармакопее) с точкой разлома. По 5 амп. в пластиковой контурной ячейковой упаковке. По 1 или 5 контурных ячейковых упаковок в картонной пачке. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN®)

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые оболочкой 1 табл.

ядро

активное вещество:

депротеинизированный

гемодериват крови телят ... 200 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат; повидон К90; тальк; целлюлоза

оболочка: акации камедь; воск горный гликолевый; гипромеллозы фталат; диэтилфталат; краситель хинолиновый желтый; алюминий лак; макрогол 6000; повидон К30; сахароза; тальк; титана диоксид

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Зеленовато-желтые, блестящие, круглые, покрытые оболочкой таблетки.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антигипоксанта. Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 Да).

Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода (что приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактата), обладает, таким образом, антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин после перорального приема и достигает максимума в среднем через 3 ч (2–6 ч).

Актовегин® увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК.

Влияние Актовегина® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимулирующей транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН).

У пациентов с сахарным диабетом и ДПН Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях).



Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. С помощью фармакокинетических методов невозможно изучать фармакокинетические показатели препарата Актовегин®, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. До настоящего времени не обнаружено снижение фармакологического эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например печеночная или почечная недостаточность, изменение метаболизма, связанное с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

ПОКАЗАНИЯ

- комплексная терапия метаболических и сосудистых нарушений головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, ЧМТ);
- периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (ангиопатия, трофические язвы);

• диабетическая полинейропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. С осторожностью: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация, беременность, период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Допускается.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 1–2 табл. 3 раза в день, не разжевывая, перед едой, запивая небольшим количеством жидкости. Продолжительность лечения — 4–6 нед.

При ДПН — 200 мг/сут в/в на протяжении 3 нед с последующим переходом на таблетированную форму — 2–3 табл. 3 раза в день в течение не менее 4–5 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции (например крапивница, отеки, лекарственная лихорадка). В таких случаях лечение препаратом Актовегин® необходимо прекратить. При необходимости проводят стандартную терапию аллергических

реакций (антигистаминные средства и/или кортикостероиды).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В настоящее время неизвестно.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг.* По 50 табл. во флаконах темного стекла (тип III по Европейской фармакопее) с винтовой горловиной и закручивающейся крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия. 1 фл. помещают в картонную пачку.

В случае расфасовки и/или упаковки препарата на ЗАО «ФармФирма «Сотекс» — по 10, 30, или 50 табл. во флаконах коричневого стекла гидролитического класса ISO 720-HGA 3 с винтовой горловиной, укуренных колпачками алюминиевыми по ТУ 9299-158-00008064-98 с контролем первого вскрытия, с уплотнительными прокладками. 1 фл. помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

Алендроновая кислота* (Alendronic acid*)

 *Синонимы*

Теванат®: табл. (Тева)..... 573
Фороза®: табл. п.п.о. (Сан-
доз ЗАО)..... 603

АЛФАВИТ® ДИАБЕТ

ЗАО «АКВИОН» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки в комплексе... 1
комплекс

1 комплекс состоит из 3 таблеток
разного цвета

Энергия+, таблетка

№1 (белая)..... 1 табл.

витамины:

витамин В₁..... 4 мг
витамин С..... 50 мг
фолиевая кислота..... 250 мкг
витамин А..... 0,5 мг



табл. п.о. 200 мг, фл.
темн. стекл. 50, пач. картон. 1
Актовегин®

минералы:

железо	15 мг
медь	1 мг

органические кислоты:

липовая кислота	15 мг
янтарная кислота	50 мг

растительные экстракты:

экстракт побегов черники	30 мг
--------------------------------	-------

**Антиоксиданты+,
таблетка №2, голубая**

1 табл.

витамины:

витамин Е	30 мг
никотинамид (витамин РР)	30 мг
витамин В ₂	3 мг
витамин В ₆	3 мг
витамин С	50 мг
витамин А	0,5 мг

минералы:

цинк	18 мг
марганец	3 мг
йод	150 мкг
селен	70 мкг
магний	40 мг

растительные экстракты:

экстракт корня лопуха	30 мг
экстракт корня одуванчика	30 мг

Хром +, таблетка №3, розовая

1 табл.

витамины:

биотин (витамин Н)	80 мкг
пантотенат кальция	7 мг
витамин В ₁₂	4 мкг
витамин К ₁	120 мкг
фолиевая кислота	250 мкг
витамин D ₃	5 мкг

минералы:

хром	150 мкг
кальций	150 мг

ХАРАКТЕРИСТИКА. Витаминно-минеральный комплекс для больных сахарным диабетом, БАД.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Восполняющее дефицит витаминов, восполняющее дефицит макро- и микроэлементов.



табл. 0,5 г, бл. 15, пач. картон. 4
АЛФАВИТ® Диабет

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. В препаратах серии АЛФАВИТ®, разработанных компанией АКВИОН, учтены рекомендации ученых и по совместному, и по раздельному приему полезных веществ. В АЛФАВИТЕ® суточная доза необходимых витаминов и минералов разделена на три таблетки. Витамины и минералы, которые должны поступать в организм в разное время, находятся в разных таблетках, а те, которые следует принимать вместе, — в одной.

В результате соблюдения рекомендаций ученых эффективность витаминной профилактики с АЛФАВИТОМ® повышается в среднем на 30–50%.

Каждая из трех таблеток АЛФАВИТА® Диабет — это самостоятельный сбалансированный витаминно-минеральный комплекс, который оказывает определенное, четко выраженное действие на организм. Компоненты каждой таблетки совместимы и легко усваиваются, что очень важно при диабете.

Таблетка Энергия+

В состав входят витамин В₁ и фолиевая кислота — необходимые участники

энергетического обмена. Также в состав входят витамин С и железо, способствующие профилактике анемии.

Таблетка Антиоксиданты+

Таблетка содержит витамины С, Е, А и другие вещества, укрепляющие иммунитет, способствующие повышению сопротивляемости организма вредным воздействиям среды, профилактике осложнений диабета. Кроме того, в состав таблетки включены йод, необходимый для нормализации работы гормональной системы, и цинк — для синтеза инсулина.

Таблетка Хром+

Помимо хрома, необходимого для образования активной формы инсулина, содержит витамин D₃, кальций и другие вещества, которые укрепляют кости, зубы, уменьшают риск развития остеопороза, а витамин К₁ способствует увеличению свертываемости крови, повышению устойчивости стенок сосудов.

Кроме 13 витаминов и 9 минералов в состав таблеток комплекса АЛФАВИТ® Диабет включены экстракты растений и другие полезные вещества. Экстракт побегов черники способствует снижению уровня сахара в крови, защищает стенки сосудов, предупреждает развитие зрительных нарушений. Экстракты корней одуванчика и лопуха улучшают функционирование поджелудочной железы, способствуют накоплению гликогена, что благоприятно влияет на углеводный обмен. Кроме того, экстракт корней одуванчика помогает в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, которые может вызвать диабет.

Липоевая и янтарная кислоты — важнейшие участники энергетического обмена в организме. Первая повышает усвоение глюкозы клетками, вторая восстанавливает их чувствительность к инсулину, усиливает его синтез и секрецию, снижает тяжесть гипоксии, характерной для диабета.

Липоевая и янтарная кислоты — универсальные метаболиты. Они необходимы для цикла Кребса — жизненно

важного процесса, в ходе которого жиры и углеводы преобразуются в энергию. Одновременный прием этих кислот особенно эффективен, т.к. они действуют на один и тот же энергетический процесс, но по-разному: янтарная кислота непосредственно участвует в цикле Кребса, липоевая — необходима для регулирования процесса выработки субстрата для цикла Кребса. Дополнительное поступление в организм этих веществ обеспечивает сохранение высокой работоспособности.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве дополнительного источника витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот для больных сахарным диабетом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов комплекса;
- гиперфункция щитовидной железы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды с пищей. По 1 табл. каждого цвета в любой последовательности. Продолжительность приема — 1 мес.

Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Таблица

Взаимодействие микронутриентов

Микро- нутриент	Другие витамины или минералы	Характер взаимодействия
Витамин А	Витамины Е, С	Защищают витамин А от окисления
	Цинк	Необходим для метаболизма витамина А и для превращения его в активную форму
Витамин В ₁	Витамин В ₆	Замедляет переход витамина В ₁ в биологически активную форму
	Витамин В ₁₂	Усиливает аллергические реакции на витамин В ₁ ; ион кобальта в молекуле витамина В ₁₂ способствует разрушению витамина В ₁

Микро- нутриент	Другие вита- мины или минералы	Характер взаимодействия
Витамин В ₆	Витамин В ₁₂	Ион кобальта в молекуле витамина В ₁₂ способствует разрушению витамина В ₆
Фолие- вая ки- слота	Цинк	Нарушает всасывание фо- лиевой кислоты за счет образования нераствори- мых комплексов
	Витамин С	Способствует сохранению фолиевой кислоты в тка- нях
Витамин В ₁₂	Витамины В ₁ , С, желе- зо, медь	Под действием витаминов В ₁ , С, железа, меди витамин В ₁₂ превращается в неактивные аналоги
Витамин Е	Витамин С	Восстанавливает окислен- ный витамин Е
	Селен	Усиливают антиоксидант- ное действие друг друга
Железо	Кальций, цинк	Снижают усвоение желе- за
	Витамин А	Увеличивает усвоение же- леза. Уровень гемоглоби- на при приеме железа с витамином А выше, чем при приеме только желе- за
	Витамин С	Увеличивает усвоение же- леза, усиливает всасы- вание железа в ЖКТ
Кальций	Витамин D ₃	Повышает биодоступ- ность кальция, потенци- рует усвоение кальция ко- стной тканью
	Магний, цинк	Снижают усвоение каль- ция
Магний	Витамин В ₆	Способствует усвоению магния, проникновению и задержанию магния в клетках
	Кальций	Снижает усвоение магния
Марган- ец	Кальций, железо	Ухудшают усвоение мар- ганца
Медь	Цинк	Препятствует усвоению меди
Молиб- ден	Медь	Снижает усвоение молиб- дена

Микро- нутриент	Другие вита- мины или минералы	Характер взаимодействия
Хром	Железо	Снижает усвоение хрома
Цинк	Фолиевая кислота	Нарушает всасывание цин- ка за счет образования не- растворимых комплексов
	Кальций, железо, медь	Ухудшают усвоение цинка в кишечнике
	Витамин В ₂	Увеличивает биодоступ- ность цинка

ФОРМА ВЫПУСКА. 60 табл. мас-
сой 0,5 г. В блистерах по 15 табл.; в
пачке картонной 4 блистера.

АЛЬФА Д₃[®]-ТЕВА (ALPHA D₃[®]-TEVA)

Альфакальцидол* 66

*Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
(Израиль)*



капс. 0,5 мг, фл. п/пропилен. 30,
пач. картон. 1
капс. 0,25 мг, фл. п/пропилен. 30,
пач. картон. 1
капс. 1 мг, фл. п/пропилен. 30,
пач. картон. 1
Альфа Д₃[®]-Тева

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы 1 капс.

активное вещество:

альфакальцидол 0,25 мг
0,5 мг
1 мг

вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная — 0,015/0,015/0,015 мг; пропилгаллат — 0,02/0,02/0,02 мг; витамин E (d,1- α -токоферол) — 0,02/0,02/0,02 мг; этанол абсолютный — 1,145/1,145/1,144 мг; арахисовое масло — до 100/100/100 мг

мягкая желатиновая капсула: желатин — 48,55/48,35/48,27 мг; глицерол 85% — 11,7/11,81/11,88 мг; анидсорб 85/70 (сорбитол 24–40%, сорбитан 20–30%, маннитол 0–6%, высшие полиолы 12,5–19 %, вода 15–17 %) — 7,92/7,89/7,88 мг; краситель железа оксид красный (E172) — 0,54/0,043/— мг; краситель железа оксид желтый (E172) — —/—/0,05 мг; титана диоксид (E171) — —/0,65/0,68 мг; чернила черные пищевые A10379 (шеллак — 54%, краситель железа оксид черный (E172) — 46%) — следы

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы, 0,25 мг: мягкие желатиновые, овальные, красновато-коричневого цвета с надписью «0,25» черной краской. Содержимое капсул — масляный раствор бледно-желтого цвета.

Капсулы, 0,5 мг: мягкие желатиновые, овальные, бледно-розового цвета с надписью «0,5» черной краской. Содержимое капсул — масляный раствор бледно-желтого цвета.

Капсулы, 1 мг: мягкие желатиновые, овальные, от кремового цвета до цвета слоновой кости с надписью «1,0» черной краской. Содержимое капсул — масляный раствор бледно-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Альфакальцидол — предшественник активного метаболита витамина D₃ — кальцитриола. Повышает абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, увеличивает их реабсорбцию в почках, восстанавливает положительный кальцие-

вый баланс при лечении синдрома кальциевой мальабсорбции и снижает концентрацию в крови паратиреоидного гормона.

Воздействуя на обе части процесса костного ремоделирования (резорбцию и синтез), альфакальцидол не только увеличивает минерализацию костной ткани, но и повышает ее упругость за счет стимулирования синтеза белков матрикса кости, костных морфогенетических белков, факторов роста кости, что способствует уменьшению частоты развития переломов.

У пациентов пожилого возраста на фоне эндокринно-иммунной дисфункции, в т.ч. дефицита продукции D-гормона (кальцитриол), происходит снижение общей мышечной массы (саркопения) и появление синдрома мышечной слабости (вследствие нарушения нормального функционирования нервно-мышечного аппарата), что сопровождается повышением риска падений и обусловленных этим травм и переломов. В ряде исследований было показано значительное снижение частоты падений пожилых пациентов при использовании альфакальцидола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* После приема внутрь альфакальцидол быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 8–12 ч после однократного приема альфакальцидола.

Метаболизм. Превращение альфакальцидола в кальцитриол (1,25-дигидроксикальцитриол) происходит в печени путем гидроксилирования по 25 атому углерода, причем процесс гидроксилирования происходит очень быстро (носит субстрат-зависимый характер). В отличие от нативного витамина D альфакальцидол не нуждается в гидроксилировании в почках, поэтому эффективен даже у пациентов со сниженной активностью почечной 1-альфа-гидроксилазы (патология почек, пожилой возраст).

Выведение. Выводится почками и через кишечник с желчью примерно в равных долях. T_{1/2} составляет 19 дней.

ПОКАЗАНИЯ

- остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный);
- остеодистрофия при хронической почечной недостаточности;
- гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз;
- рахит и остеомалация, связанные с недостаточностью питания или всасывания;
- гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеомалация;
- псевдодефицитный (витамин-D-зависимый) рахит и остеомалация;
- синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозогенитальной дистрофией);
- почечный ацидоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата;
- гиперкальциемия;
- гиперфосфатемия (за исключением гиперфосфатемии при гипопаратиреозе);
- гипермагниемия;
- гипervитаминоз D;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью: нефролитиаз; атеросклероз; хроническая сердечная недостаточность; хроническая почечная недостаточность (ХПН); саркоидоз или другие гранулематозы; туберкулез легких (активная форма); пациентам с повышенным риском развития гиперкальциемии, особенно при наличии мочекаменной болезни; детский возраст старше 3 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Гиперкальциемия у матери в период беременности, связанная с длительной

передозировкой витамина D, может вызвать у плода повышение чувствительности к витамину D, подавление функции паращитовидной железы, синдром специфической эльфовидной внешности, задержку умственного развития, аортальный стеноз.

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата Альфа Д₃-Тева® можно принимать сразу за один прием либо разделить дозу на 2 приема. Терапия может продолжаться от 2–3 мес до 1 года и более. Продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально.

Взрослые

При остеомалации, связанной с недостаточностью питания или всасывания: 1–3 мкг/сут в течение минимум 2–3 мес.

При гипопаратиреозе: 1–4 мкг/сут.

При остеодистрофии при ХПН: 0,5–2 мкг/сут курсами в течение 2–3 мес 2–3 раза в год.

При синдроме Фанкони и почечном ацидозе: 2–6 мкг/сут.

При гипофосфатемической остеомалации: терапию начинают с дозы 4 мкг/сут. Максимальная суточная доза может достигать 20 мкг. При необходимости назначения высоких доз альфакальцидола следует рассмотреть вопрос о применении другой лекарственной формы препарата Альфа Д₃-Тева® с более высокой дозировкой или другой лекарственной формы альфакальцидола.

При остеопорозе (в т.ч. постменопаузальном, сенильном, стероидном): 0,5–1 мкг/сут. Лечение рекомендуется начинать с минимальной дозы, контролируя 1 раз в неделю содержание кальция и фосфора в плазме крови. Дозу можно повышать на 0,25 или 0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей. При достиже-

нии минимальной эффективной дозы рекомендуется продолжать контролировать содержание кальция в плазме крови каждые 3–5 нед.

Дети старше 3 лет

При рахите и остеомалации, связанной с недостаточностью питания или всасывания: 1–3 мкг/сут в течение минимум 2–3 мес.

При остеоидистрофии при ХПН: 0,5–1 мкг/сут курсами в течение 2–3 месяцев 2–3 раза в год.

При синдроме Фанкони и почечном ацидозе: 2–6 мкг/сут.

При гипофосфатемическом рахите и остеомалации: терапию начинают с дозы 1 мкг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны пищеварительной системы:* анорексия, рвота, изжога, боль в животе, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, ощущение дискомфорта в области эпигастрия, запор, диарея; редко — незначительное повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны нервной системы: общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сонливость.

Со стороны ССС: тахикардия, повышение АД.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: умеренная боль в мышцах, костях, суставах.

Лабораторные показатели: гиперкальциемия, незначительное повышение концентрации ЛПВП; гиперфосфатемия (у пациентов с выраженным нарушением функции почек).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При лечении остеопороза альфакальцидол может назначаться в комбинации с эстрогенами и ЛС, снижающими костную резорбцию.

При одновременном применении альфакальцидолом с сердечными гликозидами повышается риск развития нарушений сердечного ритма.

Индукторы микросомальных ферментов печени (в т.ч. фенитоин и фенобарбитал) снижают, а ингибиторы — повышают концентрацию альфакальцидолом в плазме крови (возможно изменение его эффективности).

Всасывание альфакальцидолом уменьшается при его одновременном применении с минеральным маслом (в течение длительного времени), колестирамином, колестиполом, сукральфатом, антацидами, препаратами на основе альбумина. Для снижения вероятности взаимодействия альфакальцидол следует применять за 1 ч до или через 4–6 ч после приема вышеуказанных препаратов.

Одновременное применение магнийсодержащих антацидов и альфакальцидолом может вызвать повышение содержания магния в плазме крови, а алюминийсодержащих антацидов — алюминия в плазме крови, особенно при ХПН. Альфакальцидол увеличивает абсорбцию фосфорсодержащих препаратов и риск возникновения гиперфосфатемии. Одновременное применение альфакальцидолом с препаратами кальция, тиазидными диуретиками может увеличить риск развития гиперкальциемии. На фоне терапии альфакальцидолом не следует применять другие ЛС, содержащие витамин D и его производные, из-за возможного аддитивного взаимодействия и увеличения риска развития гиперкальциемии.

Кальцитонин, производные этидроновой и памидроновой кислот, пликсамидин, галлия нитрат и ГКС снижают эффект альфакальцидолом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Ранние симптомы острого гипervитаминоза D (обусловленные гиперкальциемией):* диарея, запор, тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, металлический привкус во рту, гиперкальциурия, полиурия, полидипсия, поллакиурия/никтурия, головная боль, утомляемость, общая слабость, миалгия, боль в костях.

Поздние симптомы острого гипервитаминоза D: головокружение, спутанность сознания, сонливость, помутнение мочи, нарушение ритма сердца, кожный зуд, повышение АД, гиперемия конъюнктивы, нефролитиаз, снижение массы тела, светобоязнь, панкреатит, гастралгия, психотические расстройства.

Симптомы хронического гипервитаминоза D: кальциноз мягких тканей, кровеносных сосудов и внутренних органов (почек, легких), почечная и сердечно-сосудистая недостаточность вплоть до летального исхода, нарушение роста у детей.

Лечение: Препарат Альфа Д₃-Тева® следует отменить. В ранние сроки острой передозировки — промывание желудка, применение минерального масла (вазелиновое), способствующего уменьшению всасывания и увеличению выведения через кишечник. В тяжелых случаях может потребоваться проведение поддерживающих лечебных мероприятий — гидратации с введением инфузионных солевых растворов (форсированного диуреза), в некоторых случаях — применение ГКС, петлевых диуретиков, бисфосфонатов, кальцитонина и гемодиализа с применением растворов с низким содержанием кальция. Рекомендуются контролировать содержание электролитов в плазме крови, функцию почек и состояние сердца по данным электрокардиограммы особенно у пациентов, получающих дигоксин (или другие сердечные гликозиды).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время применения препарата Альфа Д₃-Тева® у детей и у пациентов с ХПН необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфатов (в начале лечения — 1 раз в неделю, при достижении $C_{\max}$ в плазме крови и в течение всего периода лечения — каждые 3–5 нед), а также активность ЩФ (при ХПН — еженедельный контроль) в плазме крови. При ХПН тре-

буется предварительная коррекция гиперфосфатемии.

При достижении нормальной активности ЩФ в плазме крови дозу препарата Альфа Д₃-Тева® необходимо снизить, что позволит избежать развития гиперкальциемии.

Гиперкальциемию или гиперкальциурию корректируют снижением дозы препарата Альфа Д₃-Тева® и снижением потребления кальция до нормализации его содержания в плазме крови. Как правило, этот период составляет 1 нед. Далее терапию продолжают, назначая половину последней применяемой дозы.

При развитии гиперкальциемии или стойком повышении содержания кальциево-фосфатных соединений, выходящем за пределы клинической нормы, препарат нужно немедленно отменить по меньшей мере до тех пор, пока данные показатели не нормализуются (обычно в течение 1 нед), затем применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей половину предыдущей.

Пациенты с выраженным поражением костной ткани (в отличие от пациентов с почечной недостаточностью) могут переносить более высокие дозы препарата без признаков гиперкальциемии. Отсутствие быстрого повышения содержания кальция в плазме крови у пациентов с остеопорозом не всегда означает, что должна быть повышена доза препарата, т.к. кальций может проникать в деминерализованную кость за счет его возросшей абсорбции в кишечнике.

Для предотвращения развития гиперфосфатемии у пациентов с поражением костей почечного генеза альфакальцидол можно применять вместе с фосфатсвязывающими препаратами.

Необходимо принимать во внимание, что чувствительность к витамину D у разных пациентов индивидуальна, и иногда применение даже терапевтических доз может сопровождаться симптомами гипервитаминоза.

У детей, получающих витамин D в течение длительного времени, повышается риск задержки роста.

Для профилактики гиповитаминоза D наиболее предпочтительно сбалансированное питание.

В пожилом возрасте потребность в витамине D может возрастать вследствие уменьшения абсорбции витамина D, снижения способности кожи синтезировать провитамин D₃, уменьшения времени инсоляции, возрастания частоты возникновения почечной недостаточности.

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, поскольку при применении препарата Альфа D₃-Тева® возможно развитие головокружения и сонливости.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 0,25 мг. По 10 капс. в блистере из светозащитного ПВХ и алюминиевой фольги; по 1 или 3 блистера в картонной пачке. По 30 или 60 капс. во флаконе из полипропилена высокого давления с полипропиленовой крышкой; по 1 фл. в картонной пачке.

Капсулы, 0,5 мг. По 10 капс. в блистере (алюминий/алюминий); по 1 или 3 блистера в картонной пачке. По 30 или 60 капс. во флаконе из полипропилена с полипропиленовой крышкой, флакон снабжен охранной лентой контроля первого вскрытия; по 1 фл. в картонной пачке.

Капсулы, 1 мг. По 10 капс. в блистере из светозащитного ПВХ и алюминиевой фольги; по 1 или 3 блистера в картонной пачке. По 10 или 30 капс. во флаконе из полипропилена высокого давления с полипропиленовой крышкой; по 1 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Альфакальцидол* (Alfacalcidol*)

Синонимы

Альфа D₃-Тева: капс.

(Teva)..... 61

АМАРИЛ® (AMARYL®)

Глимеипирид*..... 202

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)



табл. 1, 2, 3, 4 мг, бл. 15,
пач. картон. 2

Амарил®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

глимеипирид 1 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А); повидон 25000; МКЦ; магния стеарат; краситель железа оксид красный (Е172)

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

глимеипирид 2 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; карбоксиме-

тилкрахмал натрия (тип А); повидон 25000; МКЦ; магния стеарат; краситель железа оксид желтый (Е172); индигокармин (Е132)

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

глимепирид 3 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А); повидон 25000; МКЦ; магния стеарат; краситель железа оксид желтый (Е172)

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

глимепирид 4 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; карбоксиметилкрахмал натрия (тип А); повидон 25000; МКЦ; магния стеарат; индигокармин (Е132).

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Амарил® 1 мг:

таблетки розового цвета, продолговатые, плоские с разделительной риской на обеих сторонах. Гравировка «NMK» и стилизованная «h» на двух сторонах.

Амарил® 2 мг: таблетки зеленого цвета, продолговатые, плоские с разделительной риской на обеих сторонах. Гравировка «NMM» и стилизованная «h» на двух сторонах.

Амарил® 3 мг: таблетки бледно-желтого цвета, продолговатые, плоские с разделительной риской на обеих сторонах. Гравировка «NMN» и стилизованная «h» на двух сторонах.

Амарил® 4 мг: таблетки голубого цвета, продолговатые, плоские с разделительной риской на обеих сторонах. Гравировка «NMO» и стилизованная «h» на двух сторонах.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины III поколения.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Глимепирид снижает концентрацию глюкозы в



крови, главным образом за счет стимуляции высвобождения инсулина из бета-клеток поджелудочной железы. Его эффект преимущественно связан с улучшением способности бета-клеток поджелудочной железы реагировать на физиологическую стимуляцию глюкозой. По сравнению с глибенкламидом, прием низких доз глимепирида вызывает высвобождение меньших количеств инсулина при достижении приблизительно одинакового снижения концентрации глюкозы в крови. Этот факт свидетельствует в пользу наличия у глимепирида экстрапанкреатических гипогликемических эффектов (повышение чувствительности тканей к инсулину и инсулиномиметический эффект).

Секреция инсулина. Как и все другие производные сульфонилмочевины, глимепирид регулирует секрецию инсулина за счет взаимодействия с АТФ-чувствительными калиевыми каналами на мембранах бета-клеток. В отличие от других производных сульфонилмочевины, глимепирид избирательно связывается с белком с молекулярной массой 65 килодальтон (кДа), находящимся в мембранах бета-клеток

поджелудочной железы. Это взаимодействие глимегирида со связывающимся с ним белком регулирует открытие или закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Глимегирид закрывает калиевые каналы. Это вызывает деполяризацию бета-клеток и приводит к открытию вольтаж-чувствительных кальциевых каналов и поступлению кальция внутрь клетки. В итоге, повышение внутриклеточной концентрации кальция активирует секрецию инсулина путем экзоцитоза.

Глимегирид гораздо быстрее и соответственно чаще вступает в связь и высвобождается из связи со связывающимся с ним белком, чем глибенкламид. Предполагается, что это свойство высокой скорости обмена глимегирида со связывающимся с ним белком обуславливает его выраженный эффект сенсibilизации бета-клеток к глюкозе и их защиту от десенсibilизации и преждевременного истощения. *Эффект повышения чувствительности тканей к инсулину.* Глимегирид усиливает эффекты инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями.

Инсулиномиметический эффект. Глимегирид обладает эффектами, подобными эффектам инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями и выход глюкозы из печени.

Поглощение глюкозы периферическими тканями осуществляется путем ее транспорта внутрь мышечных клеток и адипоцитов. Глимегирид непосредственно увеличивает количество транспортирующих глюкозу молекул в плазмменных мембранах мышечных клеток и адипоцитах. Повышение поступления внутрь клеток глюкозы приводит к активации гликозилфосфатидилинозитолспецифической фосфолипазы C. В результате этого внутриклеточная концентрация кальция снижается, вызывая уменьшение активности протеинки-

назы А, что в свою очередь приводит к стимуляции метаболизма глюкозы. Глимегирид ингибирует выход глюкозы из печени за счет увеличения концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата, который ингибирует глюконеогенез.

Влияние на агрегацию тромбоцитов и образование атеросклеротических бляшек. Глимегирид уменьшает агрегацию тромбоцитов *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект, по-видимому, связан с селективным ингибированием ЦОГ, которая отвечает за образование тромбоксана А, важного эндогенного фактора агрегации тромбоцитов.

Антиатерогенное действие препарата. Глимегирид способствует нормализации содержания липидов, снижает уровень малонового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов.

Снижение выраженности окислительного стресса, который постоянно присутствует у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Глимегирид повышает уровень эндогенного α -токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы.

Сердечно-сосудистые эффекты. Через АТФ-чувствительные калиевые каналы (см. выше) производные сульфонилмочевины также оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему. По сравнению с традиционными производными сульфонилмочевины, глимегирид оказывает достоверно меньший эффект на сердечно-сосудистую систему. Он снижает агрегацию тромбоцитов и приводит к значимому уменьшению образования атеросклеротических бляшек.

У здоровых добровольцев минимальная эффективная доза глимегирида составляет 0,6 мг. Эффект глимегирида является дозозависимым и воспроизводимым. Физиологическая реакция на физическую нагрузку (снижение секреции инсулина) при приеме глимегирида сохраняется.

Отсутствуют достоверные различия в эффекте в зависимости от того, был принят препарат за 30 мин до еды или непосредственно перед едой. У пациентов с сахарным диабетом можно достигать достаточного метаболического контроля в течение 24 ч при однократном приеме препарата. Более того, в клиническом исследовании у 12 из 16 пациентов с почечной недостаточностью (С1 креатинина 4–79 мл/мин) также был достигнут достаточный метаболический контроль.

Комбинированная терапия с метформином. Пациентам, у которых не достигается достаточного метаболического контроля при применении максимальной дозы глимепирида, может быть начата комбинированная терапия глимепиридом и метформином. В двух исследованиях при проведении комбинированной терапии было доказано улучшение метаболического контроля по сравнению с таковым при лечении каждым из этих препаратов в отдельности.

Комбинированная терапия с инсулином. Пациентам, у которых не достигается достаточного метаболического контроля при применении максимальной дозы глимепирида, может быть начата одновременная терапия инсулином. По результатам двух исследований, при применении этой комбинации достигается такое же улучшение метаболического контроля, как и при применении только одного инсулина; однако, при комбинированной терапии требуется более низкая доза инсулина.

Применение у детей. Данные по долгосрочной эффективности и безопасности при применении препарата у детей отсутствуют.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг $C_{\max}$ в сыворотке крови достигается примерно через 2,5 ч и составляет 309 нг/мл. Существует линейное соотношение между дозой и

$C_{\max}$ глимепирида в плазме, а также между дозой и AUC. При приеме внутрь глимепирида его абсолютная биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию, за исключением незначительного замедления ее скорости. Для глимепирида характерен очень низкий объем распределения (около 8,8 л), приблизительно равный объему распределения альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы (более 99%) и низкий клиренс (около 48 мл/мин). Средний $T_{1/2}$, определяемый по сывороточным концентрациям в условиях многократного приема препарата, составляет приблизительно 5–8 ч. После приема высоких доз, отмечается незначительное увеличение $T_{1/2}$.

После однократного приема глимепирида внутрь 58% дозы выводится почками и 35% дозы — через кишечник. Неизмененный глимепирид в моче не обнаруживается.

В моче и кале были выявлены два метаболита, образующиеся в результате метаболизма в печени (главным образом с помощью CYP2C9), один из них являлся гидроксипроизводным, а другой — карбоксипроизводным. После приема внутрь глимепирида терминальный $T_{1/2}$ этих метаболитов составлял 3–5 и 5–6 ч соответственно.

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер.

Сравнение однократного и многократного (один раз в сутки) приема глимепирида не выявило достоверных различий в фармакокинетических показателях; наблюдается их очень низкая вариабельность между разными пациентами. Значимое накопление препарата отсутствует.

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп. У пациентов с нарушениями функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдается тенденция к увели-

чению клиренса глимепирида и снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что, по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белком. Таким образом, у данной категории пациентов отсутствует дополнительный риск кумуляции препарата.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к глимепириду или к какому-либо вспомогательному веществу препарата, другим производным сульфонилмочевины или сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций гиперчувствительности);
- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- тяжелые нарушения функции печени (отсутствие клинического опыта применения);
- тяжелые нарушения функции почек, в т.ч. у больных, находящихся на гемодиализе (отсутствие клинического опыта применения);
- беременность;
- лактация;
- детский возраст (отсутствие клинического опыта применения);
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью:

- состояние в первые недели лечения (повышенный риск развития гипогликемии). При наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. раздел «Особые указания»), может потребоваться коррекция дозы глимепирида или всей терапии;
- интеркуррентные заболевания во время лечения или при изменении

образа жизни пациентов (изменение диеты и времени приема пищи, увеличение или уменьшение физической активности);

- недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- нарушения всасывания пищи и ЛС в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Глимепирид противопоказан к применению у беременных женщин. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Глимепирид проникает в грудное молоко, поэтому его нельзя принимать в период кормления грудью. В этом случае необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить кормление грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана).

Как правило, доза препарата Амарил® определяется целевой концентрацией глюкозы в крови. Должна применяться наименьшая доза, достаточная для достижения необходимого метаболического контроля.

Во время лечения препаратом Амарил® необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого, рекомендуется регулярный контроль за уровнем гликозилированного гемоглобина.

Неправильный прием препарата, например пропуск приема очередной дозы, никогда не должен восполняться путем последующего приема более высокой дозы.

Действия пациента при ошибках при приеме препарата (в частности при пропуске приема очередной дозы или пропуске приема пищи) или в ситуациях, когда нет возможности принять

препарат, должны обговариваться пациентом и врачом заблаговременно.

Начальная доза и подбор дозы

Начальная доза составляет 1 мг глимегирида 1 раз в день.

При необходимости суточная доза может быть постепенно (с интервалами в 1–2 нед) увеличена. Рекомендуется увеличение дозы проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг–2 мг–3 мг–4 мг–6 мг (–8 мг).

Диапазон доз у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом

Обычно ежедневная доза у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом составляет 1–4 мг глимегирида. Ежедневная доза более 6 мг является более эффективной только у небольшого количества пациентов.

Режим дозирования

Время приема препарата и распределение доз в течение дня устанавливается врачом, в зависимости от образа жизни пациента в данное время (время приема пищи, количество физических нагрузок).

Обычно достаточно однократного приема препарата в течение суток. Рекомендуется, чтобы в этом случае вся доза препарата принималась непосредственно перед полноценным завтраком или в случае, если она не была принята в это время, — непосредственно перед первым основным приемом пищи. Очень важно после приема таблеток не пропускать прием пищи.

Так как улучшение метаболического контроля ассоциируется с повышением чувствительности к инсулину, в ходе лечения может снижаться потребность в глимегириде. Для того, чтобы избежать развития гипогликемии, необходимо своевременно снижать дозы или прекращать прием препарата Амарил®. Состояния, при которых также может потребоваться коррекция дозы глимегирида:

- снижение массы тела у пациента;

- изменения образа жизни пациента (изменение диеты, времени приема пищи, количества физических нагрузок);

- возникновение других факторов, которые приводят к предрасположенности к развитию гипогликемии или гипергликемии (см. раздел «Особые указания»).

Продолжительность лечения

Лечение глимегиридом обычно проводится длительно.

Перевод больного с другого гипогликемического средства для приема внутрь на Амарил®

Не существует точного соотношения между дозами препарата Амарил® и других гипогликемических средств для приема внутрь. Когда другое гипогликемическое средство для приема внутрь заменяется на препарат Амарил®, рекомендуется, чтобы процедура его назначения была такой же, как при первоначальном назначении препарата Амарил®, т.е. лечение должно начинаться с низкой дозы 1 мг (даже в том случае, если больного переводят на Амарил® с максимальной дозы другого гипогликемического препарата для приема внутрь). Любое повышение дозы следует проводить поэтапно с учетом реакции на глимегирид в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Необходимо учитывать силу и продолжительность эффекта предшествующего гипогликемического средства для приема внутрь. Может потребоваться прерывание лечения для того, чтобы избежать какой-либо суммы эффектов, которая может увеличить риск развития гипогликемии.

Применение в комбинации с метформином

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме максимальных суточных доз или глимегирида или метформина может быть начато лечение комбинацией этих двух препаратов. При этом проводившееся ранее лечение или

глимепиридом или метформином продолжается на том же самом уровне доз, а дополнительный прием метформина или глимепирида начинают с низкой дозы, которая затем титруется в зависимости от целевого уровня метаболического контроля вплоть до максимальной суточной дозы. Комбинированная терапия должна начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

Пациентам с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме максимальных суточных доз глимепирида может быть одновременно назначено введение инсулина. В этом случае последняя, назначенная больному доза глимепирида, остается неизменной. При этом лечение инсулином начинается с низких доз, которые постепенно повышаются под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированное лечение требует тщательного медицинского наблюдения.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью. Имеется ограниченное количество информации по использованию препарата у больных с почечной недостаточностью. Пациенты с нарушенной функцией почек могут быть более чувствительны к гипогликемическому эффекту глимепирида (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания»).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью. Имеется ограниченное количество информации по использованию препарата при печеночной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у детей. Данных по применению препарата у детей недостаточно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны обмена веществ:* в результате гипогликемического действия препарата Амарил® может развиваться гипогликемия, которая, как и при применении

других производных сульфонилмочевины, может быть продолжительной.

Симптомами гипогликемии являются: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушение сна, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания, бдительности и скорости реакций, депрессия, спутанность сознания, речевые расстройства, афазия, зрительные расстройства, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружение, потеря самоконтроля, делирий, церебральные судороги, сомноленция или потеря сознания, вплоть до комы, поверхностное дыхание, брадикардия.

Кроме этого, могут возникать проявления адренергической контррегуляции в ответ на гипогликемию, такие как появление холодного липкого пота, беспокойство, тахикардия, артериальная гипертензия, стенокардия, сердечные и нарушения сердечного ритма.

Клиническая картина тяжелой гипогликемии может быть похожа на инсульт. Симптомы гипогликемии почти всегда исчезают после ее устранения.

Со стороны органа зрения: во время лечения (особенно в его начале) могут наблюдаться транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови. Их причиной является временное изменение набухаемости хрусталиков, зависящее от концентрации глюкозы в крови, и за счет этого — изменение показателя преломления хрусталиков.

Со стороны ЖКТ: в редких случаях — тошнота, рвота, ощущение тяжести или переполнения в эпигастрии, боли в животе, диарея; в отдельных случаях — гепатит, повышение активности печеночных ферментов и/или холестерина и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности, но мо-

гут подвергнуться обратному развитию при отмене препарата.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: редко — тромбоцитопения; в отдельных случаях — лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.

Общие нарушения: в редких случаях — возможны аллергические и псевдоаллергические реакции, такие как зуд, крапивница, кожная сыпь. Такие реакции могут переходить в тяжелые реакции с одышкой, резким снижением АД, которые иногда могут прогрессировать вплоть до анафилактического шока. При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу. В отдельных случаях могут возникнуть снижение свороточных концентраций натрия, аллергический васкулит, фотосенсибилизация.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например рифампицин) или ингибиторами (например флуконазол) CYP2C9.

Потенцирование гипогликемического действия и в некоторых случаях связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при сочетании с одним из следующих препаратов: инсулин и другие гипогликемические средства для приема внутрь, ингибиторы АПФ, анаболические стероиды и мужские половые гормоны, хлорамфеникол, производные кумарина, циклофосфамид, диэтиламид, фенфлурамин, фенирамаидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы МАО, флуконазол, пара-аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (высокие парентеральные дозы), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолоны, сали-

цилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид.

Ослабление гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при сочетании с одним из следующих препаратов: ацетазоламид, барбитураты, ГКС, диазоксид, диуретики, эпинефрин и другие симпатомиметические средства, глюкагон, слабительные средства (при длительном применении), никотиновая кислота (в высоких дозах), эстрогены и прогестогены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, йодсодержащие гормоны щитовидной железы.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, бета-адреноблокаторы, клонидин и резерпин способны как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида. Под влиянием симпатолитических средств, таких как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, признаки адренергической контррегуляции в ответ на гипогликемию могут уменьшаться или отсутствовать.

На фоне приема глимепирида может наблюдаться усиление или ослабление действия производных кумарина. *Однократное или хроническое употребление алкоголя* может как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может приводить к развитию тяжелой угрожающей жизни гипогликемии.

Лечение: как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов (глюкозы или кусочка сахара, сладкого фруктового сока или чая). В связи с этим больной должен всегда иметь при себе

не менее 20 г глюкозы (4 кусочка сахара). Сахарозаменители неэффективны в лечении гипогликемии.

До того момента, пока врач не решит, что пациент находится вне опасности, больному необходимо тщательное медицинское наблюдение. Следует помнить, что гипогликемия может возобновиться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови.

Если больного, страдающего сахарным диабетом, лечат разные врачи (например во время пребывания в больнице после несчастного случая, при заболевании в выходные дни), он должен обязательно сообщить им о своем заболевании и предшествующем лечении.

Иногда может потребоваться госпитализация пациента, хотя бы даже в качестве меры предосторожности. Значительная передозировка и тяжелая реакция с такими проявлениями, как потеря сознания или другие серьезные неврологические нарушения являются неотложными медицинскими состояниями и требуют немедленного лечения и госпитализации.

В случае бессознательного состояния пациента необходимо в/в введение концентрированного раствора декстрозы (глюкозы) (для взрослых, начиная с 40 мл 20% раствора). В качестве альтернативы взрослым возможно в/в, п/к или в/м введение глюкагона, например в дозе 0,5–1 мг.

При лечении гипогликемии вследствие случайного приема препарата Амарил® младенцами или детьми младшего возраста доза вводимой декстрозы должна тщательно корректироваться с точки зрения возможности возникновения опасной гипергликемии, и введение декстрозы должно проводиться под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови.

При передозировке препарата Амарил® может потребоваться проведение промывания желудка и прием активированного угля.

После быстрого восстановления концентрации глюкозы в крови необходимо проведение в/в инфузии раствора декстрозы в более низкой концентрации для предотвращения возобновления гипогликемии. Концентрация глюкозы в крови у таких пациентов должна постоянно контролироваться в течение 24 ч. В тяжелых случаях с затяжным течением гипогликемии опасность снижения концентраций глюкозы в крови до гипогликемического уровня может сохраняться в течение нескольких дней.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В особых клинических стрессовых состояниях, таких как травма, хирургические вмешательства, инфекции, протекающие с фебрильной температурой, возможно ухудшение метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом, и им может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию для поддержания адекватного метаболического контроля.

В первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии, и поэтому в это время требуется особенно тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

К факторам, способствующим риску развития гипогликемии, относятся:

- нежелание или неспособность пациента (чаще наблюдающиеся у пациентов пожилого возраста) к сотрудничеству с врачом;
- недоедание, нерегулярный прием пищи или пропуски приема пищи;
- дисбаланс между физическими нагрузками и потреблением углеводов;
- изменение диеты;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропусками приема пищи;
- тяжелые нарушения функции почек;
- тяжелые нарушения функции печени (у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени показан перевод на инсулинотерапию, по крайней мере, до достижения метаболического контроля);

- передозировка глимегирида;
- некоторые декомпенсированные эндокринные расстройства, нарушающие углеводный обмен или адренергическую контррегуляцию в ответ на гипогликемию (например некоторые нарушения функции щитовидной железы и переднего отдела гипофиза, недостаточность коры надпочечников);
- одновременный прием некоторых лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие»);
- прием глимегирида при отсутствии показаний к его приему.

Лечение производными сульфонилмочевины, к которым относится и глимегирид, может привести к развитию гемолитической анемии, поэтому у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы следует соблюдать особую осторожность при назначении глимегирида и лучше применять гипогликемические средства, не являющиеся производными сульфонилмочевины.

В случае наличия вышеперечисленных факторов риска для развития гипогликемии может потребоваться коррекция дозы глимегирида или всей терапии. Это также относится к возникновению интеркуррентных заболеваний во время лечения или изменению образа жизни пациентов.

Те симптомы гипогликемии, которые отражают адренергическую контррегуляцию организма в ответ на гипогликемию (см. раздел «Побочное действие»), могут быть слабо выраженными или отсутствовать при постепенном развитии гипогликемии, у пациентов пожилого возраста, пациентов с нейропатией вегетативной нервной системы или пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и другие симпатолитические средства.

Гипогликемия может быть быстро устранена при немедленном приеме быстро усваивающихся углеводов (глюкозы или сахарозы).

Как и при приеме других производных сульфонилмочевины, несмотря на первоначальное успешное купирование гипогликемии, гипогликемия может возобновиться. Поэтому пациенты должны оставаться под постоянным наблюдением.

При тяжелой гипогликемии дополнительно требуется немедленное лечение и наблюдение врача, а в некоторых случаях — госпитализация пациента.

Во время лечения глимегиридом требуется проведение регулярного контроля функции печени и картины периферической крови (особенно количества лейкоцитов и тромбоцитов).

Поскольку отдельные побочные действия, такие как тяжелая гипогликемия, серьезные изменения картины крови, тяжелые аллергические реакции, печеночная недостаточность, могут при определенных обстоятельствах представлять собой угрозу для жизни, в случае развития нежелательных или тяжелых реакций больному необходимо сразу же информировать о них лечащего врача и ни в коем случае не продолжать прием препарата без его рекомендации.

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами. В случае развития гипогликемии или гипергликемии, особенно в начале лечения или после изменения лечения, или когда препарат не принимается регулярно, возможно снижение внимания и скорости психомоторных реакций. Это может нарушить способность пациента управлять транспортными средствами или другими механизмами.

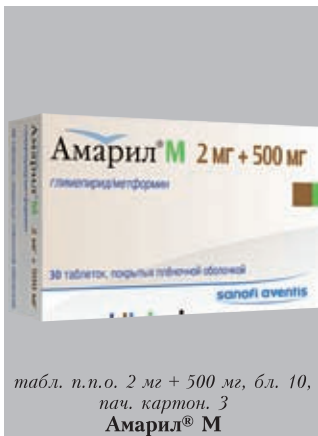
ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг. В блистере 15 табл.; в пачке картонной 2, 4, 6, 8 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АМАРИЛ® М (AMARYL M)

**Глимепирид* +
Метформин* 202**

*Представительство Акционерного
общества «Санофи-авентис груп»
(Франция)*



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активные вещества:

глимепирид 1 мг
метформин 250 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; натрия карбоксиметилкрахмал; повидон К30, МКЦ; кросповидон; магния стеарат
пленочная оболочка: гипромеллоза; макрогол 6000; титана диоксид (Е171); воск карнаубский

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

глимепирид 2 мг
метформин 500 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; натрия карбоксиметилкрахмал; повидон К30; МКЦ; кросповидон; магния стеарат

симетилкрахмал; повидон К30; МКЦ; кросповидон; магния стеарат
пленочная оболочка: гипромеллоза; макрогол 6000; титана диоксид (Е171); воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 1+250 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «HD125» на одной стороне.
Таблетки 2+500 мг: овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «HD25» на одной стороне и риской — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Амарил® М является комбинированным гипогликемическим препаратом, в состав которого входят глимепирид и метформин.

Фармакодинамика глимепирид

Глимепирид — пероральный гипогликемический препарат, производное сульфонилмочевины III поколения. Применяется при сахарном диабете типа 2.

Стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы (пакреатическое действие), улучшает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к действию эндогенного инсулина (экстрапанкреатическое действие).

Влияние на секрецию инсулина

Производные сульфонилмочевины повышают секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране бета-клеток поджелудочной железы. Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполяризацию бета-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток.

Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка бета-клеток поджелудочной железы.

дочной железы (мол. масса 65 кД/СURX), который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от места связывания обычных производных сульфонилмочевины (белок с мол. массой 140 кД/СUR1).

Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом количество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии обычных (традиционно применяющихся) производных сульфонилмочевины (например глибенкламида). Минимальное стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии.

Экстрапанкреатическая активность
Как и традиционные производные сульфонилмочевины, но в значительно большей степени глимепирид обладает выраженными экстрапанкреатическими эффектами (уменьшение инсулинорезистентности, меньшее действие на ССС, антиатерогенное, антиагрегантное и антиоксидантное действие).

Утилизация глюкозы из крови периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных белков (GLUT1 и GLUT4), расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при сахарном диабете типа 2 является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество и активность молекул, транспортирующих глюкозу (GLUT1 и GLUT4), что приводит к увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями.

Глимепирид оказывает более слабое ингибирующее влияние на АТФ-зависимые K^+ -каналы кардиомиоцитов. При приеме глимепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии.

Глимепирид увеличивает активность фосфолипазы С, с которой в изолиро-

ванных мышечных и жировых клетках могут коррелировать вызываемые препаратом липогенез и гликогенез.

Глимепирид препятствует образованию глюкозы в печени, повышая внутриклеточную концентрацию фруктозо-2,6-дифосфата, который, в свою очередь, ингибирует гликогенез.

Глимепирид избирательно ингибирует ЦОГ и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А₂, который способствует агрегации тромбоцитов, таким образом оказывая антитромботическое действие.

Глимепирид способствует снижению содержания липидов, значительно уменьшает перекисное окисление липидов, что способствует антиатерогенному действию препарата.

Глимепирид повышает содержание эндогенного альфа-токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует снижению выраженности окислительного стресса в организме больного, который постоянно присутствует при сахарном диабете типа 2.

Фармакодинамика метформина

Гипогликемический препарат из группы бигуанидов. Его гипогликемическое действие возможно только при условии сохранения секреции инсулина (хотя и сниженной). Метформин не оказывает действия на бета-клетки поджелудочной железы и не увеличивает секрецию инсулина, в терапевтических дозах не вызывает гипогликемию у человека.

Механизм действия до конца не выяснен. Предполагается, что метформин может потенцировать эффекты инсулина или увеличивать эти эффекты в зонах периферических рецепторов. Метформин увеличивает чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения количества инсулиновых рецепторов на поверхностных клеточных мембранах. Помимо этого метформин тормозит гликогенез в печени, уменьшает образование свободных жирных кислот и

окисление жиров, снижает концентрацию триглицеридов (ТГ) и ЛПНП и ЛПОНП в крови. Метформин незначительно снижает аппетит и уменьшает абсорбцию углеводов в кишечнике. Он улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Фармакокинетика глимепирида*

При многократном приеме в суточной дозе 4 мг $C_{\max}$ в плазме крови достигается примерно через 2,5 ч после перорального применения и составляет 0,309 мкг/мл. Между дозой препарата, $C_{\max}$ в плазме крови и АUC существует линейная зависимость. Глимепирид обладает полной биодоступностью при пероральном приеме. Прием пищи существенным образом не влияет на абсорбцию, только незначительно снижает ее скорость.

У глимепирида очень малый V_d (около 8,8 л), приблизительно равный V_d альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы крови (более 99%) и низкий клиренс (около 48 мл/мин).

После однократного приема внутрь дозы глимепирида почками выводится 58% препарата (только в виде метаболитов) и 35% — через кишечник. $T_{1/2}$ при плазменных концентрациях в сыворотке, соответствующих многократному приему, составляет 5–8 ч. После приема препарата в высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$.

В моче и фекалиях выявляются 2 неактивных метаболита, образующиеся в результате метаболизма в печени, один из них является гидроксидом, а второй — карбоксипроизводным. После перорального приема глимепирида терминальные $T_{1/2}$ этих метаболитов составляли 3–5 и 5–6 ч соответственно.

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер. Через ГЭБ проникает плохо.

Сравнение однократного и многократного (2 раза в сутки) приема глимепирида не выявило достоверных различий в фармакокинетических показателях, их вариабельность у разных пациентов была различной.

У пациентов разного пола и различных возрастных групп фармакокинетические параметры являются одинаковыми. При нарушении функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдалась тенденция к увеличению клиренса и снижению средних плазменных концентраций глимепирида, что обусловлено более быстрым его выведением вследствие более низкого связывания с белками плазмы крови. Таким образом, риска кумуляции препарата у таких пациентов нет.

Фармакокинетика метформина

После перорального приема метформин абсорбируется из ЖКТ достаточно полно. Абсолютная биодоступность метформина составляет около 50–60%. $C_{\max}$ (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс у здоровых субъектов составляет 440 мл/мин (в 4 раза больше, чем у креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. После приема дозы внутрь терминальный $T_{1/2}$ составляет около 6,5 ч. При почечной недостаточности он возрастает, появляется риск кумуляции препарата.

ПОКАЗАНИЯ. *Лечение сахарного диабета типа 2:*

- в случае, когда гликемический контроль не может быть достигнут с помощью сочетания диеты, физических нагрузок, снижения массы

тела и монотерапии глимепиридом или метформином;

- при замене комбинированной терапии глимепиридом и метформином на прием одного комбинированного препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, сульфонилмочевине, сульфонамидам или бигуанидам;
- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз (в т.ч. в анамнезе), диабетическая кома и прекоматозное состояние, острый или хронический метаболический ацидоз;
- тяжелое нарушение функции печени (отсутствие опыта применения препарата, для обеспечения адекватного гликемического контроля необходимо лечение инсулином);
- нарушение функции почек, включая пациентов на гемодиализе (концентрация креатинина в сыворотке — 1,5 мг/дл у мужчин и 1,4 мг/дл у женщин или снижение клиренса креатинина — повышенный риск развития лактоацидоза и других побочных эффектов метформина);
- склонность к развитию лактоацидоза, лактоацидоз в анамнезе;
- стрессовые ситуации (тяжелые инфекции с лихорадочным состоянием, тяжелые травмы, ожоги, хирургические операции, септицемия);
- сердечная недостаточность, коллапс (шок), острый инфаркт миокарда;
- истощение, голодание, дегидратация, соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут);
- нарушение всасывания пищи и ЛС в ЖКТ (при кишечной непроходимости, парезе кишечника, диарее, рвоте);
- гипопитарная или надпочечниковая недостаточность;
- тяжелое нарушение легочной функции, другие гипоксические состоя-

ния, включая тканевую гипоксию (сердечная и дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда и т.д.);

- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- в/в введение йодоконтрастных препаратов, т.к. они могут вызвать острое нарушение функции почек (препарат не назначают за 48 ч до и в течение 48 ч после исследования);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность, планирование беременности;
- период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет (отсутствие клинических данных).

С осторожностью:

- состояния, при которых повышается риск развития гипогликемии (пациенты, не желающие или не способные сотрудничать с врачом, чаще всего пожилые больные; плохо питающиеся, нерегулярно принимающие пищу, пропускающие приемы пищи; при несоответствии между физической нагрузкой и потреблением углеводов при изменении диеты, употреблении алкоголя, особенно, в сочетании с пропусками приемов пищи; при нарушении функции печени и почек; при некоторых декомпенсированных эндокринных расстройствах — нарушение функции щитовидной железы, недостаточность гормонов передней доли гипофиза и коры надпочечников, оказывающих влияние на метаболизм углеводов и активацию механизмов, направленных на повышение концентрации глюкозы в крови при гипогликемии, — у таких пациентов необходим более тщательный контроль концентрации глюкозы в крови и признаков гипогликемии);
- одновременное применение некоторых других ЛС (см. раздел «Взаимодействие»);

- снижение функции почек (в пожилом возрасте, при коллапсе, шоке — повышенный риск развития лактоацидоза и других побочных эффектов метформина);
- при выполнении тяжелой физической работы (возрастает опасность развития лактоацидоза при приеме метформина);
- сглаженность или отсутствие симптомов гипогликемии, связанных с активацией симпатической нервной системы у больных пожилого возраста, при невропатических поражениях вегетативной нервной системы или при одновременно проводимой терапии бета-адреноблокаторами, клонидином, гуанетидином и другими симпатолитическими средствами, — у таких пациентов необходим более тщательный контроль уровня глюкозы в крови.

При наличии одного из вышеперечисленных заболеваний или состояний перед применением препарата следует проконсультироваться с врачом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Беременность. Противопоказано при беременности из-за возможного неблагоприятного воздействия на внутриутробное развитие. Беременные женщины и женщины, планирующие беременность, должны сообщить об этом лечащему врачу. Во время беременности женщины с нарушениями углеводного обмена, некорректирующимися диетой и физическими нагрузками должны получать инсулинотерапию.

Лактация. Во избежание попадания препарата с грудным молоком в организм ребенка, женщина, кормящая грудью, нельзя принимать данный препарат. В случае необходимости больную следует перевести на инсулинотерапию либо прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, до или во время приема пищи, 1–2 раза в день.

Применение у взрослых пациентов. Дозирование гипогликемических лекарственных средств должно проводиться индивидуально, с учетом концентрации глюкозы в крови больного. Как правило, рекомендуется начинать лечение с наименьшей эффективной дозы и в зависимости от концентрации глюкозы в крови больного увеличивать дозу. Для этого необходимо проводить соответствующий мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Применение у пациентов детского возраста. Изучение безопасности и эффективности препарата у детей с сахарным диабетом типа 2 не проводилось.

Применение у пациентов пожилого возраста. Известно, что метформин выводится главным образом почками, а поскольку риск развития тяжелых нежелательных реакций на препарат у больных с нарушением функции почек выше, его можно применять только у больных с нормальной функцией почек. В связи с тем, что с возрастом функция почек снижается, метформин у пожилых пациентов следует применять с осторожностью. Необходимо тщательно подбирать дозу и обеспечивать регулярный мониторинг функции почек.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Глиметирид

Исходя из опыта применения глиметирида и известных данных о других производных сульфонилмочевины, возможно развитие перечисленных ниже побочных действий препарата.

Со стороны обмена веществ и режима питания: развитие гипогликемии, которая может носить затяжной характер (как и при использовании других производных сульфонилмочевины). К симптомам развивающейся гипогликемии относятся: головная боль, острое чувство голода, тошнота, рвота, заторможенность, вялость, нарушение сна, беспокойство, агрессивность, снижение концентрации внимания, сни-

жение бдительности, замедление психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, афазия, нарушение зрения, тремор, парезы, нарушение чувствительности, головокружение, беспомощность, потеря самоконтроля, делирий, судороги, сонливость и потеря сознания вплоть до комы, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме того, могут отмечаться признаки развития адренергической реакции на гипогликемию: повышенное потоотделение, липкость кожных покровов, повышенная тревожность, тахикардия, повышение АД, ощущение усиленного сердцебиения, стенокардия и аритмия. Клиническая картина приступа тяжелой гипогликемии может напоминать острое нарушение мозгового кровообращения. Симптомы почти всегда разрешаются после устранения гликемии.

Со стороны органа зрения: ухудшение зрения (особенно в начале лечения из-за колебания концентрации глюкозы в крови).

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, чувство переполнения желудка, боль в животе и диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных ферментов и нарушение функции печени (например холестаз и желтуха), а также гепатит, который может прогрессировать до печеночной недостаточности.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения; в отдельных случаях — лейкопения, гемолитическая анемия или эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз или панцитопения. Необходим тщательный контроль состояния больного, поскольку во время лечения препаратами сульфонилмочевины были зарегистрированы случаи апластической анемии и панцитопении. При возникновении этих явлений прием препарата следует прекратить и начать соответствующее лечение.

Со стороны иммунной системы: аллергические или псевдоаллергические реакции (например зуд, крапивница или высыпания). Такие реакции почти всегда протекают в легкой форме, но могут переходить в тяжелую форму, с одышкой или понижением АД, вплоть до развития анафилактического шока. При возникновении крапивницы следует немедленно обратиться к врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами или подобными веществами. Аллергический васкулит.

Прочие: фотосенсибилизация, гипонатриемия.

Метформин

Со стороны обмена веществ и питания: лактоацидоз (см. «Особые указания»), гипогликемия.

Со стороны органов ЖКТ: диарея, тошнота, боли в животе, рвота, повышенное газообразование, отсутствие аппетита — самые частые реакции при монотерапии метформином. Эти симптомы встречаются почти на 30% чаще, чем у пациентов, принимавших плацебо, особенно в начале лечения. Эти симптомы преимущественно являются транзиторными и проходят самостоятельно. В отдельных случаях может быть полезным временное снижение дозы. Во время клинических исследований метформин был отменен у почти 4% больных из-за возникновения реакций со стороны ЖКТ.

Поскольку развитие симптомов со стороны ЖКТ в начале лечения было дозозависимым, их проявления можно уменьшить путем постепенного повышения дозы и приема препарата во время еды.

Поскольку диарея и/или рвота могут привести к дегидратации и преренальной почечной недостаточности, при их появлении прием препарата следует временно прекратить.

В начале лечения метформином примерно у 3% больных возможно появление неприятного или металлического

ского вкуса во рту, который обычно проходит самостоятельно.

Со стороны кожи: эритема, зуд, сыпь.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия, лейкоцитопения или тромбоцитопения. Примерно у 9% больных, которые получали монотерапию препаратом Амарил® М, и у 6% пациентов, которые получали лечение метформином или метформином/препаратом из группы сульфонилмочевины, имеет место бессимптомное снижение уровня витамина В₁₂ в плазме крови (уровень фолиевой кислоты в плазме крови существенно не снижался). Несмотря на это, во время приема препарата Амарил® М была зарегистрирована только мегалобластная анемия, повышения частоты случаев нейропатии не выявлено. Следовательно, необходимо проводить соответствующий контроль уровня витамина В₁₂ в плазме крови (может потребоваться периодическое парентеральное введение витамина В₁₂).

Со стороны печени: нарушение функции печени.

О всех случаях возникновения вышеуказанных побочных реакций или других нежелательных реакций пациент должен незамедлительно сообщить врачу. В связи с тем, что некоторые нежелательные реакции, в т.ч. гипогликемия, гематологические нарушения, тяжелые аллергические и псевдоаллергические реакции и печеночная недостаточность могут угрожать жизни пациента, при их развитии больному следует незамедлительно сообщить о них врачу и прекратить дальнейший прием препарата до получения инструкций от врача. Неожидаанных побочных реакций на Амарил® М, за исключением уже известных реакций на глимепирид и метформин, во время клинических исследований I фазы и открытых исследований III фазы не наблюдалось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Глимепирид

Если больному, который принимает глимепирид, одновременно назнача-

ют или отменяют другие лекарственные средства возможно как нежелательное усиление, так и ослабление гипогликемического действия глимепирида. Исходя из опыта применения глимепирида и других производных сульфонилмочевины, необходимо учитывать перечисленные ниже лекарственные взаимодействия.

С препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами CYP2C9

Глимепирид метаболизируется с помощью цитохрома P450 CYP2C9. Известно, что на его метаболизм влияет одновременное применение индукторов CYP2C9, например рифампицина (риск уменьшения гипогликемического действия глимепирида при одновременном применении с индукторами CYP2C9 и увеличение риска развития гипогликемией в случае отмены индукторов CYP2C9 без коррекции дозы глимепирида) и ингибиторов CYP2C9, например флуконазола (повышение риска развития гипогликемией и побочных эффектов глимепирида при его одновременном приеме с этими препаратами и риск уменьшения гипогликемического действия глимепирида при отмене ингибиторов CYP2C9 без коррекции дозы глимепирида).

С лекарственными средствами, усиливающими гипогликемический эффект

Инсулин и пероральные гипогликемические средства, ингибиторы АПФ, аллопуринол, анаболические стероиды, мужские половые гормоны, хлорамфеникол, кумариновые антикоагулянты, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенираמידол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы MAO, миконазол, флуконазол, аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (при парентеральном введении в высоких дозах), фенилбутанол, пробенецид, противомикробные средства группы хинолонов, салицилаты, сульфинпиразон, производные сульфонамида, тетрациклины, три-

токвалин, трофосфамид, азапропазон, оксифенбутазон.

Повышается риск развития гипогликемии при одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств с глимепиридом и риск ухудшения гликемического контроля при их отмене без коррекции дозы глимепирида.

С лекарственными средствами, снижающими гипогликемический эффект
Ацетазоламид, барбитураты, ГКС, диазоксид, мочегонные средства, эпинефрин или симпатомиметики, глюкагон, слабительные средства (при продолжительном применении), никотиновая кислота (в высоких дозах), эстрогены, прогестогены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, гормоны щитовидной железы.

Повышается риск ухудшения гликемического контроля при совместном применении глимепирида с перечисленными препаратами и риск гипогликемии в случае их отмены без коррекции дозы глимепирида.

С лекарственными средствами, которые могут как усиливать, так и снижать гипогликемический эффект

Блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов, клонидин и резерпин.

При одновременном применении возможно как усиление, так и уменьшение гипогликемического эффекта глимепирида. Необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

С бета-адреноблокаторами

Бета-адреноблокаторы снижают толерантность к глюкозе, что может нарушить метаболическую регуляцию. Кроме того, в результате блокирования реакций симпатической нервной системы в ответ на гипогликемию они могут делать развитие гипогликемии более незаметным для пациента и врача и тем самым повышать риск ее возникновения.

С симпатолитическими средствами
Они способны уменьшать или блокировать реакции симпатической нер-

вной системы в ответ на гипогликемию, что может сделать развитие гипогликемии более незаметным для пациента и врача и тем самым повышать риск ее возникновения.

С алкоголем

Потребление алкоголя может как ослаблять, так и усиливать гипогликемический эффект глимепирида.

С производными кумарина

Глимепирид может как уменьшать, так и усиливать эффекты производных кумарина.

Метформин

С йодсодержащими контрастными веществами, антибиотиками, обладающими выраженным нефротоксическим эффектом (гентамицин)

Увеличение риска развития лактоацидоза. В случае одновременного применения этих препаратов необходимо тщательное наблюдение за пациентом.

С препаратами, усиливающими гипогликемическое действие метформина

Инсулин, сульфонамиды, препараты сульфонилмочевины, анаболические стероиды, гуанетидин, салицилаты (ацетилсалициловая кислота и т.д.), бета-адреноблокаторы (пропранолол и др.), ингибиторы МАО.

При одновременном применении этих препаратов с метформином необходимо тщательное наблюдение за больным и контроль концентрации глюкозы в крови, т.к. возможно усиление гипогликемического действия.

С препаратами, снижающими гипогликемическое действие метформина

Эпинефрин, ГКС, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пиразинамид, изониазид, никотиновая кислота, фенотиазины, тиазидные диуретики и диуретики других групп, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, БКК.

При одновременном применении этих препаратов с метформином необходимо тщательное наблюдение за больным и контроль концентрации глюко-

зы в крови, т.к. возможно ослабление гипогликемического действия.

С глибенкламидом

В клиническом исследовании по изучению взаимодействия метформина и глибенкламида при однократном приеме не наблюдалось каких-либо изменений ни в фармакокинетике, ни в фармакодинамике метформина у больных сахарным диабетом типа 2. Однако наблюдалось снижение AUC и $C_{\max}$ глибенкламида, которое было довольно вариабельным. В связи с тем, что во время исследования вводили одноразовую дозу, а также из-за отсутствия корреляции между уровнем глибенкламида в плазме крови и его фармакодинамическими эффектами, клиническое значение этого взаимодействия неясно.

С фуросемидом

В клиническом исследовании по изучению взаимодействия метформина и фуросемида при однократном приеме здоровыми добровольцами было показано, что одновременное назначение этих лекарственных препаратов влияет на их фармакокинетические параметры. Фуросемид увеличивает $C_{\max}$ метформина в плазме и в крови на 22%, а AUC крови — на 15%, без каких-либо существенных изменений показателей почечного клиренса метформина. При применении с метформином показатели $C_{\max}$ и AUC фуросемида снизились на 31 и 12% соответственно по сравнению с монотерапией фуросемидом, а терминальный $T_{1/2}$ снизился на 32%, без каких-либо существенных изменений почечного клиренса фуросемида. Информация о взаимодействии метформина и фуросемида при длительном применении отсутствует.

С нифедипином

В клиническом исследовании по изучению взаимодействия метформина и нифедипина при их однократном приеме здоровыми добровольцами было показано, что одновременное назначение нифедипина повышает показате-

ли $C_{\max}$ и AUC метформина в плазме крови на 20 и 9% соответственно, а также повышает количество препарата, выведенного почками. Метформин оказывал минимальный эффект на фармакокинетику нифедипина.

С катионными препаратами (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм, ванкомицин)

Катионные препараты, выводящиеся с помощью канальцевой секреции в почках, теоретически способны взаимодействовать с метформином в результате конкуренции за общую канальцевую транспортную систему. Такое взаимодействие между метформином и пероральным циметидином наблюдали у здоровых добровольцев в клинических исследованиях взаимодействия метформина и циметидина при однократном и многократном применении, где отмечалось 60% увеличение $C_{\max}$ в плазме и общей концентрации метформина в крови и 40% увеличение плазменного и общего AUC метформина. При однократном приеме изменений в $T_{1/2}$ не было. Метформин не влиял на фармакокинетику циметидина. Несмотря на то что такие взаимодействия остаются чисто теоретическими (за исключением циметидина), следует обеспечить тщательный мониторинг больных и проводить коррекцию дозы метформина и/или взаимодействующего с ним лекарственного средства в случае приема катионных препаратов, выводящихся из организма секреторной системой проксимальных канальцев почек.

С пропранололом, ибупрофеном

У здоровых добровольцев в исследованиях по изучению взаимодействия метформина и пропранолола, а также метформина и ибупрофена при однократном применении не наблюдалось изменений их фармакокинетических показателей.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы: гипогликемия (из-за содержания в пре-

парате глимепирида), лактоацидоз (из-за содержания в препарате метформина). При попадании метформина в желудок в количестве до 85 г гипогликемии не наблюдалось.

Лечение: легкую гипогликемию без потери сознания и неврологических изменений необходимо лечить с помощью перорального приема глюкозы и коррекции дозы препарата и/или диеты больного (интенсивный мониторинг следует продолжать до тех пор, пока врач не убедится, что больной находится вне опасности). Тяжелые случаи гипогликемии, которые сопровождаются комой, судорогами и другими неврологическими симптомами, встречаются часто и являются неотложным состоянием, требующим немедленной госпитализации пациента. Если диагностирована гипогликемическая кома или есть подозрение на ее возникновение, больному необходимо ввести концентрированный (40%) раствор глюкозы в/в струйно, а затем проводить продолжительное инфузионное введение менее концентрированного (10%) раствора глюкозы со скоростью, которая обеспечивает поддержание стабильного уровня глюкозы в крови выше 100 мг/дл. За больным необходимо постоянное наблюдение на протяжении не менее 24–48 ч, поскольку после улучшения состояния больного гипогликемия может повториться.

Метформин способен выводиться с помощью диализа с клиренсом до 170 мл/мин при хорошей гемодинамике. Поэтому при подозрении на передозировку проведение гемодиализа может быть полезным для выведения накопившегося в организме препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Эффективность любой гипогликемической терапии следует контролировать путем периодического контроля концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови. Целью лечения является нормализация этих показателей.

Концентрация гликозилированного гемоглобина позволяет проводить оценку гликемического контроля.

На первой неделе лечения необходимым тщательный мониторинг из-за риска развития гипогликемии, особенно при повышенном риске ее развития (пациенты, нежелающие или неспособные следовать рекомендациям врача, чаще всего пожилые больные; при плохом питании, нерегулярных приемах пищи; при пропусках приемов пищи; при несоответствии между физической нагрузкой и потреблением углеводов; при изменениях в диете, потреблении алкоголя, особенно в комбинации с пропуском приемов пищи; при нарушении функции почек; при тяжелых нарушениях функции печени; при передозировке препарата Амарил® М; при некоторых некомпенсированных нарушениях эндокринной системы (например нарушение функции щитовидной железы и недостаточность функции передней доли гипофиза или надпочечников); при одновременном назначении некоторых других лекарственных средств, влияющих на углеводный обмен (см. «Взаимодействие»). В таких случаях используется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови. Больной должен сообщать врачу об этих факторах и симптомах гипогликемии, если таковые имеют место. При наличии факторов риска развития гипогликемии может потребоваться коррекция дозы данного препарата либо всей терапии. Такой подход используется всякий раз, когда во время терапии развивается какое-либо заболевание, и изменяется образ жизни больного. Симптомы гипогликемии, отражающие адренергическую противогипогликемическую регуляцию (см. «Побочные действия»), могут быть менее выраженными или вообще отсутствовать, если гипогликемия развивается постепенно, а также у больных пожилого возраста, при невропатии вегета-

тивной нервной системы или одновременно проводимой терапии бета-адреноблокаторами, клонидином, гуанетидином и другими симпатолитическими средствами.

Необходимо поддерживать целевую гликемию с помощью комплексных мер: диеты и физических упражнений, а если необходимо, то за счет снижения массы тела и с помощью регулярного приема препарата Амарил® М. К клиническим симптомам неадекватно регулируемой гликемии в крови относятся олигурия, жажда, патологически сильная жажда, сухая кожа и другие.

Пациентов следует информировать о возможных побочных эффектах препарата Амарил® М. Больных следует также информировать о важности соблюдения диетических предписаний и проведения регулярных физических упражнений. Почти всегда гипогликемию можно быстро купировать с помощью немедленного приема углеводов (глюкозы или сахара, например кусок сахара, фруктовый сок, содержащий сахар, чай с сахаром и т.д.). С этой целью больной должен носить при себе по крайней мере не менее 20 г сахара. Ему может потребоваться помощь окружающих во избежание осложнений. Заменители сахара неэффективны. По опыту применения других препаратов сульфонилмочевины известно, что несмотря на начальную действенность предпринятых контрмер, гипогликемия может повториться. Следовательно, больные должны оставаться под тщательным наблюдением. Развитие тяжелой гипогликемии требует незамедлительного лечения и врачебного наблюдения, в некоторых случаях — стационарного лечения. Если лечение проводит не лечащий врач больного (например госпитализация, несчастный случай, необходимость визита к врачу в выходной день и т.д.), больной должен поставить его в известность о заболевании сахарным диабетом и проводимом лечении.

В стрессовых ситуациях (например травма, операция, инфекционное заболевание с температурой) гликемический контроль может нарушиться, а для обеспечения необходимого контроля метаболизма может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию.

Мониторинг функции почек: известно, что метформин выводится главным образом почками. При нарушении функции почек растет риск кумуляции метформина и развития лактоацидоза. Следовательно, при концентрации креатинина в сыворотке, превышающей верхний возрастной предел нормы, приемный препарат не рекомендуется. Для больных пожилого возраста необходимо тщательное титрование дозы данного препарата для того, чтобы подобрать минимальную для оказания соответствующего гликемического эффекта дозу, т.к. с возрастом функция почек снижается. Функцию почек у пожилых больных следует регулярно контролировать, и, как правило, данное лекарственное средство не должно титроваться до максимальной дозы.

Одновременный прием других лекарственных средств может влиять на функцию почек или выведение метформина, или вызвать значительные изменения гемодинамики, или повлиять на выделение препарата Амарил® М. Рентгенологические исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ (например внутривенная урография, внутривенная холангиография, ангиография и компьютерная томография (КТ) с применением контрастного вещества): контрастные внутривенные йодсодержащие вещества, предназначенные для проведения исследований, могут вызвать острое нарушение функции почек, их применение ассоциируется с лактоацидозом у больных, принимающих препарат Амарил® М (см. раздел «Противопоказания»). Следовательно

но, если планируется проведение такого исследования, препарат Амарил® М необходимо отменить за 48 ч до проведения процедуры и не возобновлять его назначение в последующие после процедуры 48 ч. Возобновить лечение препаратом Амарил® М можно только после контроля почечной функции, если последняя окажется нормальной.

Состояния гипоксии: коллапс или шок любого происхождения, острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, характеризующиеся гипоксией, сопровождаются лактат-ацидозом и могут также вызывать преренальную почечную недостаточность. Если у больных, принимающих препарат Амарил® М, возникнут такие состояния, следует немедленно отменить препарат.

Хирургические операции: при любом хирургическом вмешательстве необходимо временно прекратить терапию препаратом Амарил® М (за исключением небольших процедур, не требующих ограничений в приеме пищи и жидкости), терапию нельзя возобновлять до тех пор, пока не восстановится пероральный прием пищи и почечная функция не будет признана нормальной.

Прием алкоголя: известно, что алкоголь усиливает действие метформина на метаболизм лактата. Следовательно, следует предостерегать больных от потребления алкоголя во время приема препарата Амарил® М.

Нарушение функции печени: поскольку в некоторых случаях нарушению функции печени сопутствовал лактоацидоз, то, как правило, больным с клиническими или лабораторными признаками поражения печени следует избегать применения препарата Амарил® М.

Изменение в клиническом состоянии больного с ранее контролируемым сахарным диабетом: больной сахарным диабетом, ранее хорошо контролиру-

емый приемом метформина, подлежит немедленному обследованию, особенно при нечетко и плохо определенном заболевании, для исключения кетоацидоза и лактоацидоза. В исследование должно включаться: определение электролитов и кетоновых тел сыворотки, глюкоза крови и, если необходимо, рН крови, концентрации лактата, пирувата и метформина. В случае наличия любой из форм ацидоза препарат Амарил® М следует немедленно отменить и назначить другие средства для поддержания гликемического контроля. Информация для больных: следует проинформировать больных о возможном риске и о достоинствах применения препарата Амарил® М, а также об альтернативных способах лечения. Необходимо также хорошо разъяснить всю важность соблюдения указаний по диете, регулярной физической нагрузке и регулярного контроля глюкозы в крови, гликозилированного гемоглобина, функции почек и гематологических показателей.

Обычно метформин сам по себе не вызывает гипогликемии, хотя последняя возможна, если метформин применяется совместно с производными сульфонилмочевины для приема внутрь. Приступая к комбинированной терапии, следует рассказать больным о риске развития гипогликемии, ее симптомах и лечении, а также состояниях, предрасполагающих к ее развитию.

Концентрация витамина В₁₂

Снижение концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови ниже нормы при отсутствии клинических проявлений наблюдалось примерно у 7% больных, принимавших препарат Амарил® М в ходе контролируемых клинических исследований продолжительностью 29 нед. Вероятно, это снижение обусловлено воздействием комплекса витамин В₁₂ — внутренний фактор Касла на абсорбцию витамина В₁₂, тем не менее, оно очень редко сопровождается анемией и при отмене

препарата Амарил® М или при назначении витамина В₁₂ быстро обратимо. Некоторые люди (с недостаточным потреблением или усвоением витамина В₁₂) предрасположены к снижению концентрации витамина В₁₂. Для таких больных может быть полезно регулярное, каждые 2–3 года, определение в сыворотке витамина В₁₂.

Следует периодически контролировать гематологические показатели (гемоглобин или гематокрит, количество эритроцитов) и показатели функции почек (креатинин) не менее одного раза в год и проводить соответствующее обследование и лечение любых явных патологических изменений. Несмотря на то, что при приеме метформина развитие мегалобластной анемии наблюдали редко, при подозрении на нее следует провести обследование для исключения дефицита витамина В₁₂.

Лактоацидоз

Лактоацидоз является редким, но тяжелым метаболическим осложнением, которое развивается в результате накопления метформина во время лечения. Приблизительно в 50% случаев лактоацидоз имеет смертельный исход. Лактоацидоз может возникнуть и в связи с некоторыми патофизиологическими состояниями, в т.ч. при сахарном диабете, а также при значительной ишемии тканей и гипоксемии. Лактоацидоз характеризуется повышением концентрации лактата в крови (>5 ммоль/л), снижением рН крови, нарушением электролитного баланса с увеличением дефицита анионов и увеличением соотношения между лактатом и пируватом. В случаях, когда причиной лактоацидоза является метформин, плазменная концентрация метформина, как правило, составляет >5 мкг/мл. Частота зарегистрированных случаев лактоацидоза у больных, принимающих метформин, очень низкая (около 0,03 случаев/1000 пациенто-лет с приближите-

льным количеством смертельных исходов 0,015 случаев/1000 пациенто-лет). Зарегистрированные случаи встречались, главным образом, у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью, в т.ч. с врожденными заболеваниями почек и гипоперфузией почек, часто при наличии многочисленных сопутствующих состояний, требующих консервативного или хирургического лечения и сопутствующего медикаментозного лечения. Риск развития лактоацидоза возрастает по мере выраженности нарушений функции почек и с возрастом. Вероятность лактоацидоза при приеме метформина можно значительно снизить при регулярном контроле почечной функции и применении минимальных эффективных доз метформина. По этой же причине при состояниях, сопряженных с гипоксемией или дегидратацией, необходимо избегать приема данного лекарственного препарата.

Как правило, в связи с тем, что нарушение функции печени может значительно ограничить выведение лактата, следует избегать назначения препарата Амарил® М больным с клиническими или лабораторными признаками заболевания печени. Кроме того, прием препарата следует временно прекратить перед проведением рентгеновских исследований с применением внутрисосудистых контрастных веществ и перед хирургическими вмешательствами.

Часто лактоацидоз развивается постепенно и проявляется только неспецифическими симптомами, такими как плохое самочувствие, миалгия, нарушение дыхания, нарастающая сонливость и неспецифические нарушения со стороны ЖКТ. При более выраженной ацидозе возможно развитие гипотермии, снижения АД и резистентной брадиаритмии. Как больной, так и лечащий врач должны знать, насколько важными могут оказаться эти симптомы. Следует проинструктировать бо-

льного о том, чтобы он в случае возникновения таких симптомов немедленно поставил в известность врача. Для уточнения диагноза лактоацидоза необходимо провести определение концентрации электролитов и кетонов в крови, концентрации глюкозы в крови, pH крови, лактата и метформина в крови. Если больной уже стабилизирован на какой-либо дозе препарата Амарил® М, то желудочно-кишечные симптомы, которые часто возникают в начале терапии метформином, могут быть обусловлены развитием лактоацидоза или другим тяжелым заболеванием. Плазменная концентрация лактата в венозной крови натоцак, превышающая ВГН, но ниже 5 ммоль/л, у больных, принимающих препарат Амарил® М, не обязательно указывает на лактоацидоз, она может быть объяснена другими механизмами, такими как плохо контролируемый сахарный диабет или ожирение, интенсивная физическая нагрузка или технические погрешности при заборе крови на анализ.

Следует предположить наличие лактоацидоза у больного сахарным диабетом с метаболическим ацидозом при отсутствии кетоацидоза (кетонурии и кетонемии). Лактоацидоз является критическим состоянием, требующим стационарного лечения. В случае лактоацидоза следует немедленно отменить прием препарата Амарил® М и приступить к общим поддерживающим мерам. В связи с тем, что метформин удаляется из крови с помощью гемодиализа с клиренсом до 170 мл/мин при условии отсутствия гемодинамических нарушений, рекомендуется немедленное проведение гемодиализа для коррекции ацидоза и выведения накопившегося метформина. Такие меры часто приводят к быстрому исчезновению симптомов и выздоровлению.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами. Скорость реакций

больного может ухудшаться в результате гипогликемии и гипергликемии, особенно в начале лечения или после изменений в лечении, или при нерегулярном приеме препарата Амарил® М. Это может повлиять на способности, необходимые для управления автотранспортными средствами и другими механизмами. Следует предупредить больных о необходимости соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, особенно в случае склонности к развитию гипогликемии и/или уменьшения выраженности ее предвестников.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В упаковках контурных ячейковых по 10 шт.; в пачке картонной 3 упаковки.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АНДРОКУР® (ANDROCUR®)

АНДРОКУР® ДЕПО (ANDROCUR® DEPOT)

Ципротерон* 617

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

 *Общее описание*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Андрокур®

Таблетки 10 мг. 1 табл.

активное вещество:

ципротерона ацетат,

микро 20 10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 64,1 мг; крахмал кукурузный — 44 мг; поливидон 25000 — 1,35 мг; магния стеарат — 0,25 мг; кремния диоксид коллоидный микронизированный — 1 мг

Таблетки 50 мг. 1 табл.

активное вещество:

ципротерона ацетат,

микро 20 50 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 110,5 мг;



*р-р для в/м введ. масл. 100 мг/мл,
амп. темн. стекл. 3 мл
[с нож. амп.], кор. 3*
Андрокур® Депо

крахмал кукурузный — 59,5 мг;
поливидон 25000 — 2,5 мг; ма-
гния стеарат — 0,5 мг; диоксид
кремния коллоидный безвод-
ный — 2 мг

Таблетки 100 мг. 1 табл.

активное вещество:

ципротерона ацетат,
микро 20 100 мг

вспомогательные вещества: лак-
тозы моногидрат — 193 мг, крах-
мал кукурузный — 100 мг, пови-
дон 25000 — 4 мг, магния стеа-
рат — 3 мг

Андрокур® Депо

**Раствор для внутримы-
шечного введения масля-**

ный 100 мг/мл 1 мл

активное вещество:

ципротерона ацетат ... 100 мг

вспомогательные вещества: мас-
ло касторовое — 353,4 мг; бензил-
бензоат — 618,6 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Андрокур® (10 мг): круглые

от белого до светло-желтого цвета таб-
летки, с риской на одной стороне и
гравировкой в виде шестиугольника,

внутри которого буквы «BW» — на
другой.

Андрокур® (50 мг): круглые белые или
слегка желтоватые таблетки, с риской
на одной стороне и гравировкой в
виде шестиугольника, внутри кото-
рого буквы «BV» — на другой.

Андрокур® (100 мг): капсуловидные,
от белого до светло-желтого цвета
таблетки. С обеих сторон риски вы-
давлено «LA», с обратной стороны —
шестиугольник.

Андрокур® Депо: прозрачная, от бес-
цветного до желтоватого цвета, жид-
кость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Андро- кур®, 10 мг

Андрокур® представляет собой гор-
мональный антиандрогенный препа-
рат.

Конкурентное вытеснение андрогенов
в органах-мишенях приводит к купи-
рованию симптомов при андрогенза-
висимых состояниях, таких как пато-
логический рост волос при гирсутиз-
ме, андрогенная алопеция и повышен-
ная функция сальных желез при акне
и себорее. Снижение концентрации
андрогенов, обусловленное антигона-
дотропным действием ципротерона,
обеспечивает дополнительный тера-
певтический эффект. Указанные из-
менения обратимы после отмены пре-
парата. При комбинированном прие-
ме с Диане®-35 происходит подавле-
ние функции яичников.

Системная токсичность

Имеющиеся результаты проведен-
ных доклинических исследований
токсичности при многократном при-
менении препарата не предполагают
какого-либо специфического риска
для человека.

Эмбриотоксичность/тератоген- ность

Исследования эмбриотоксичности
показали отсутствие тератогенного
эффекта после применения препарата
в период органогенеза до развития на-
ружных половых органов. Прием цип-

ротерона в высоких дозах во время гормональночувствительной фазы дифференциации половых органов приводил к появлению признаков феминизации у плодов мужского пола. Обследование новорожденных мальчиков, матери которых получали ципротерон во время беременности, не выявило каких-либо признаков феминизации. Применение препарата Андрокур® во время беременности противопоказано.

Генотоксичность и канцерогенность

В ходе первого ряда доклинических исследований генотоксичности ципротерона были получены отрицательные результаты. Однако показана способность ципротерона образовывать соединения с ДНК, в т.ч. увеличивать активность репарации ДНК в клетках печени у разных видов животных и в свежеприготовленной культуре человеческих гепатоцитов.

Последствиями лечения ципротероном *in vivo* у самок крыс были более частая встречаемость фокальных, возможно предопухолевых, очагов в печени с измененным ферментным составом клеток и увеличение частоты мутаций у трансгенных по бактериальному гену крыс.

Клинический опыт и тщательно проведенные эпидемиологические исследования не подтверждают увеличения встречаемости опухолей печени у людей. Исследования на грызунах также не дают никаких указаний на специфичный онкогенный потенциал ципротерона. Однако необходимо учитывать, что половые гормоны могут индуцировать рост определенных гормонально зависимых тканей и опухолей.

Андрокур® 50 и 100 мг

Андрокур® Депо

Препарат Андрокур® — это антиандрогенный гормональный препарат. Ципротерон не конкурентному механизму угнетает действие андрогенов на их органы-мишени, например защищает предстательную железу от

воздействия андрогенов половых желез и/или коры надпочечников. Ципротерон обладает центральным антигонадотропным действием, приводящим к снижению синтеза тестостерона в яичках и его содержания в сыворотке крови. В результате подавляется андрогенная стимуляция ткани предстательной железы.

У мужчин при применении препарата Андрокур® наблюдается угнетение полового влечения, потенции и функции яичек. Эти эффекты полностью обратимы и проходят после прекращения лечения.

Антигонадотропный эффект ципротерона также проявляется в комбинации с агонистами ГнРГ. Временное увеличение концентрации тестостерона в сыворотке крови, наблюдаемое на первоначальном этапе терапии агонистами ГнРГ, снижается при приеме ципротерона.

Иногда при приеме высоких доз ципротерона отмечалось увеличение концентрации пролактина.

Системная токсичность

По данным стандартных доклинических исследований, токсичности при многократном длительном введении не существует какого-либо специфичного риска для человека.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Андрокур®, 10 мг*

Абсорбция. Ципротерон полностью всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ципротерона — около 88%.

Распределение. C_{max} ципротерона в плазме крови после приема дозы в 10 мг достигает 75 нг/мл в среднем через 1,5 ч. $T_{1/2}$ ципротерона двухфазный: первая фаза — 0,8 ч, вторая — 2,3 дня. Общий клиренс ципротерона из плазмы составляет 3,6 мл/мин/кг.

Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы. Около 3,5–4% ципротерона остаются несвязанными. Так как связь с белками плазмы неспецифична, изменение со-

A

держания глобулина, связывающего половые гормоны, не влияет на фармакокинетику ципротерона.

Метаболизм/биотрансформация.

Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основным метаболит в плазме крови — 15 β -гидроксипроизводное.

Выведение. Подвергается биотрансформации в печени, выводится в основном в виде метаболитов с желчью и почками ($T_{1/2}$ — 1,9 сут) в соотношении 3:7, часть выводится в неизменном виде с желчью. Метаболизм в плазме крови происходит с той же скоростью ($T_{1/2}$ 1,7 сут).

Ципротерон обладает длительным $T_{1/2}$, что при ежедневном приеме в течение цикла приводит к его кумуляции и повышению концентрации в плазме в 2–2,5 раза.

Андрокур®, 50 мг

Абсорбция. Ципротерон полностью всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ципротерона — около 88%.

Распределение. $C_{\max}$ ципротерона в сыворотке крови после приема дозы в 50 мг достигает 140 нг/мл в среднем через 3 ч. Снижение концентрации ципротерона носит двухфазный характер и происходит в течение 24–120 ч с конечным $T_{1/2}$ (43,9 $\pm$ 12,8) ч. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет (3,5 $\pm$ 1,5) мл/мин/кг.

Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы. Около 3,5–4% ципротерона остаются несвязанными. Так как связь с белками неспецифична, изменение содержания глобулина, связывающего половые гормоны, не влияет на фармакокинетику ципротерона.

Вследствие длительного периода выведения в конечной фазе элиминации из плазмы, а также ежедневного приема, вероятна кумуляция ципротерона в сыворотке, в 3 раза бóльшая при применении повторных доз за один цикл лечения.

Метаболизм/биотрансформация.

Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основным метаболит в плазме крови — 15 β -гидроксипроизводное. Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

Выведение. Подвергается биотрансформации в печени, выводится в основном в виде метаболитов с желчью и почками ($T_{1/2}$ — 1,9 сут) в соотношении 3:7, часть выводится в неизменном виде с желчью. Метаболизм в плазме крови происходит с той же скоростью ($T_{1/2}$ — 1,7 сут).

Андрокур®, 100 мг

Абсорбция. Ципротерон полностью всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность ципротерона около 88%.

Распределение. $C_{\max}$ ципротерона в сыворотке крови после приема дозы в 100 мг достигает (239,2 $\pm$ 114,2) нг/мл в среднем через (2,8 $\pm$ 1,1) ч. Снижение концентрации ципротерона в сыворотке крови носит двухфазный характер и происходит в течение 24–120 ч с конечным $T_{1/2}$ (42,8 $\pm$ 9,7) ч. Общий клиренс ципротерона из сыворотки составляет (3,8 $\pm$ 2,2) мл/мин/кг. Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы. Около 3,5–4% ципротерона остаются несвязанными. Так как связь с белками неспецифична, изменение содержания глобулина, связывающего половые гормоны, не влияет на фармакокинетику ципротерона. Вследствие длительного периода выведения в конечной фазе элиминации из плазмы, а также ежедневного приема, вероятна кумуляция ципротерона в сыворотке в 3 раза бóльшая при применении повторных доз за один цикл лечения.

Метаболизм/биотрансформация.

Ципротерон метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации. Основным метаболит в плазме крови — 15 β -гидроксипроизводное. Пер-

вая фаза метаболизма катализирует преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

Выведение. Подвергается биотрансформации в печени, выводится в основном в виде метаболитов с желчью и почками ($T_{1/2} = 1,9$ сут) в соотношении 3:7, часть выводится в неизменном виде с желчью. Метаболизм в плазме крови происходит с той же скоростью ($T_{1/2} = 1,7$ сут).

Андрокур® Дено

После в/м введения ципротерона ацетат медленно и полностью высвобождается. Абсолютная биодоступность ципротерона после в/м введения считается полной. C_{max} — (180 ± 54) нг/мл, достигается через 2–3 дня. После чего наблюдается снижение концентрации препарата в плазме с $T_{1/2} = (4 \pm 1,1)$ дня. Общий клиренс ципротерона из сы-воротки составляет $(2,8 \pm 1,4)$ мл/мин/кг. Ципротерон почти полностью связывается с альбуминами плазмы крови. Только 3,5–4% находятся в крови в свободном виде. Поскольку связь с белками плазмы является неспецифической, изменения уровня ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны) не влияют на фармакокинетику ципротерона.

Учитывая длительный $T_{1/2}$ из плазмы крови в конечной фазе распределения и принятую дозу, можно ожидать кумуляцию ципротерона при применении повторных доз. C_{ss} достигается примерно через 5 нед применения препарата.

Метаболизм / биотрансформация. Ципротерон метаболизируется путем гидроксирования и конъюгации. Основной метаболит в плазме крови — 15β -гидроксипроизводное. Первая фаза метаболизма катализируется преимущественно изоферментом цитохрома P450 CYP3A4.

Выведение. Небольшие количества выводятся с желчью в неизменном виде. Большая часть введенной дозы

выводится в виде метаболитов с желчью и почками.

ПОКАЗАНИЯ. Андрокур®, 10 мг

Проявления андрогенизации средней тяжести у женщин, такие как:

- гирсутизм средней степени тяжести (патологическое оволосение лица и тела средней степени тяжести);
- андрогенная алопеция средней степени тяжести (обусловленное андрогенами облысение средней степени тяжести);
- тяжелые и среднетяжелые формы угревой болезни (акне), сопровождающиеся воспалением, образованием узелков или риском возникновения рубцов, и себореи.

Препарат применяется в составе комбинированной терапии с препаратом Диане®-35 в случаях, когда не наблюдается клиническое улучшение в ответ на другое лечение и не были достигнуты удовлетворительные результаты при использовании только препарата Диане®-35.

Андрокур®, 50 мг

- распространенный неоперабельный или метастатический рак предстательной железы при необходимости подавления действия тестостерона.
 - антиандрогенная терапия неоперабельного рака предстательной железы;
 - уменьшение выраженности гиперандрогении, наблюдающейся в начале терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ);
 - купирование «приливов» у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ, или у пациентов, перенесших орхиэктомию;
 - повышенное половое влечение при сексуальных отклонениях.
- Андрокур®, 100 мг**
- распространенный неоперабельный или метастатический рак предстательной железы при необходимости подавления действия тестостерона;

- антиандрогенная терапия неоперабельного рака предстательной железы;
- уменьшение выраженности гиперандрогении, наблюдающейся в начале терапии агонистами ГнРГ;
- купирование приливов у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами ГнРГ, или у пациентов, перенесших орхиэктомию.

Андрокур® Депо

- повышенное половое влечение при сексуальных отклонениях;
- антиандрогенная терапия при неоперабельной карциноме предстательной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. *Андрокур®, 10 мг*

- беременность;
 - грудное вскармливание;
 - заболевания печени (в т.ч. синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, опухоли печени, в т.ч. в анамнезе);
 - идиопатическая желтуха или стойкий зуд во время предыдущей беременности;
 - герпес беременных в анамнезе;
 - кахексия;
 - тяжелая хроническая депрессия;
 - менингиома (в т.ч. в анамнезе);
 - тромбозы (артериальные и венозные) и тромбозомболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз, тромбофлебит глубоких вен; тромбозомболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения);
 - тяжелая форма сахарного диабета с диабетической ангиопатией;
 - серповидно-клеточная анемия;
 - дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
 - повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
 - подростковый возраст (до завершения периода полового созревания).
- Следует также принимать во внимание противопоказания для применения препарата Диане®-35, который

назначают в комбинации с препаратом Андрокур®.

С осторожностью: пациентки с сахарным диабетом.

Андрокур®, 50 и 100 мг

Андрокур® Депо

- повышенная чувствительность к ципротерону или другим компонентам препарата;
- заболевания печени (в т.ч. синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора);
- опухоли печени в анамнезе или в настоящее время (за исключением метастазов рака предстательной железы в печень);
- кахексия (за исключением кахексии при раке предстательной железы);
- тяжелая хроническая депрессия;
- тромбозы и тромбозомболии в настоящее время;
- наличие менингиомы в настоящее время или в анамнезе;
- дети и подростки до 18 лет.

С осторожностью: при наличии у пациентов с неоперабельным раком предстательной железы тромбоза и тромбозомболии в анамнезе, тяжелой формы сахарного диабета с ангиопатией, серповидно-клеточной анемии Андрокур® назначается только после оценки индивидуально-го соотношения пользы и риска в каждом случае.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости молочного сахара, лактазной недостаточностью, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы должны применять данный препарат с осторожностью.

При лечении повышенного полового влечения при сексуальных расстройствах у мужчин Андрокур® 50 мг, Андрокур® Депо противопоказаны при следующих состояниях и заболеваниях (помимо перечисленных выше заболеваний и состояний):

- заболевания печени, сопровождающиеся нарушением ее функции;
- кахексия;

- тяжелый сахарный диабет с ангиопатией;
- серповидно-клеточная анемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Андрокур®, 10 мг

Противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Андрокур®

Внутрь, запивая (при необходимости) небольшим количеством жидкости. При появлении признаков прогрессирования заболевания препарат следует отменить.

Андрокур®, 10 мг

Для обеспечения надежной контрацепции и предотвращения нерегулярных кровотечений препарат Андрокур® принимают в сочетании с препаратом Диане®-35.

Прием обоих препаратов начинают в 1-й день цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения).

Как правило, ежедневно принимают по одной таблетке Андрокур® с 1-го по 15-й день цикла лечения дополнительно к Диане®-35.

Когда через 21 день приема календарная упаковка препарата Диане®-35 закончится, следует 7-дневный перерыв в приеме таблеток, во время которого должно начаться менструальноподобное кровотечение.

После 7-дневного перерыва независимо от того, прекратилось ли менструальноподобное кровотечение или еще продолжается, прием таблеток возобновляют из следующих календарных упаковок Андрокур® и Диане®-35.

Если во время перерыва менструальноподобное кровотечение не наступило, как случается чрезвычайно редко, следует прервать лечение и не возобновлять прием таблеток до тех пор, пока не будет исключена беременность.

Если пациентка забыла принять таблетку Диане®-35 в обычное время, то это следует сделать не позже, чем в те-

чение последующих 12 ч. Если со времени обычного приема Диане®-35 прошло более 12 ч, контрацептивный эффект в данном цикле может быть ослаблен. Необходимо обратить внимание на особые замечания, касающиеся контрацептивной надежности, а также рекомендации по пропущенным таблеткам, которые включены в информацию о препарате Диане®-35. Если после данного цикла менструальноподобное кровотечение отсутствует, перед возобновлением приема таблеток следует исключить беременность. Пропуск таблеток Андрокур® может привести к снижению терапевтического эффекта и вызвать менструальноподобное кровотечение. Пропущенную таблетку Андрокур® не принимают (т.е. не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную таблетку) и возобновляют прием препарата в обычное время вместе с препаратом Диане®-35.

Продолжительность лечения зависит от степени тяжести патологических признаков андрогенизации и их динамики во время лечения. Препараты необходимо принимать в течение нескольких месяцев. Терапевтический эффект при акне и себорее обычно проявляется быстрее, чем при гирсутизме и алопеции.

После достижения клинического улучшения следует попробовать продолжить лечение только препаратом Диане®-35.

Применение у определенных категорий пациентов

Детский и подростковый возраст. Изучение эффективности и безопасности в рамках клинических исследований с участием детей или подростков до 18 лет не проводилось.

Пожилых возраст. Препарат Андрокур® показан только женщинам репродуктивного возраста.

Печеночная недостаточность. Применение препарата Андрокур® противопоказано пациентам с заболеваниями печени.

А

Почечная недостаточность. Нет данных о необходимости изменять дозу у данной категории пациентов.

Андрокур®, 50 и 100 мг

Антиандрогенная терапия неоперабельного рака предстательной железы:

По 200–300 мг/сут (по 2 табл. Андрокура® 50 мг или по 1 табл. Андрокура® 100 мг 2–3 раза в день, длительно).

При улучшении состояния или достижении ремиссии не следует прерывать лечение или сокращать дозировку.

Для сокращения первоначального увеличения уровня андрогенов при терапии агонистами ГнРГ: Вначале — по 200 мг в день (по 2 табл. Андрокура® 50 мг или по 1 табл. Андрокура® 100 мг 2 раза в день) в качестве монотерапии в течение 5–7 дней, затем — по 200 мг в день в течение 3–4 нед в сочетании с агонистом ГнРГ в рекомендованной изготовителем дозировке.

Для лечения приливов жара на фоне терапии аналогами ГнРГ или после орхихтомии: По 50–100 мг/сут (по 1–3 табл. Андрокура® 50 мг или по 0,5–1,5 табл. Андрокура® 100 мг в день), при необходимости с последующим увеличением дозы до 300 мг в день (по 2 табл. Андрокура® 50 мг или по 1 табл. Андрокура® 100 мг 3 раза в день).

Андрокур®, 50 мг

При повышенном половом влечении при сексуальных расстройствах. Как правило, лечение начинают с 1 табл. препарата Андрокур® 50 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200–300 мг в сутки (по 2 табл. 2–3 раза в день) на короткий период. При достижении удовлетворительного результата следует попытаться снизить дозу препарата до минимальной эффективной. В большинстве случаев достаточно принимать по 50 мг/сут (по 1/2 табл. 2 раза в день). При подборе поддерживающей дозы или отмене терапии дозу следует снижать постепенно. С этой целью суточную дозу рекомендуется сокращать на 1 табл., или луч-

ше на 0,5 табл., с интервалом в несколько недель. Для достижения устойчивого терапевтического эффекта следует принимать препарат Андрокур® в течение длительного времени, по возможности с одновременным проведением психотерапии.

Применение у определенных категорий пациентов

Детский и подростковый возраст

Андрокур® не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет из-за недостаточной информации по эффективности и безопасности у данной категории пациентов.

Пожилые пациенты. Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов.

Печеночная недостаточность. Применение препарата Андрокур® противопоказано у пациентов с заболеваниями печени (до тех пор, пока показатели функции печени не нормализуются).

Почечная недостаточность. Нет данных о необходимости изменять дозу у данной категории пациентов.

Андрокур® Депо

В/м, медленно, глубоко в мышцу.

Как и все масляные растворы Андрокур® Депо вводят только в/м и очень медленно. В некоторых случаях микроэмболии легочной артерии масляным раствором может вызывать появление таких признаков и симптомов как кашель, одышка и боль в груди. Возможно возникновение и других признаков и симптомов, в т.ч. вазовагальные реакции (например недомогание, повышенное потоотделение, головокружение, парестезии или обморок). Эти реакции могут возникать во время или сразу же после инъекции и являются обратимыми. В таких случаях обычно используют поддерживающую терапию (например ингаляция кислорода). Необходимо избегать внутрисосудистого введения препарата.

Антиандрогенная терапия при неоперабельной карциноме предстательной железы: По 300 мг в/м каждые 7 дней.

При улучшении состояния или достижении ремиссии не следует прерывать лечение или сокращать дозировку.

Снижение полового влечения при сексуальных отклонениях: Обычно по 300 мг (1 амп.) в/м каждые 10–14 дней. В исключительных случаях, когда этой дозы недостаточно, можно вводить по 600 мг (2 амп.) каждые 10–14 дней (предпочтительно по 3 мл в правую и левую ягодичцу). При достижении удовлетворительного результата лечения следует попытаться сократить дозу, постепенно увеличивая интервалы между инъекциями.

Для достижения устойчивого терапевтического эффекта следует принимать Андрокур® Депо в течение длительного времени, по возможности с одновременным проведением психотерапии.

Применение у определенных категорий пациентов

Детский и подростковый возраст

Андрокур® Депо не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет из-за недостаточной информации по эффективности и безопасности у данной категории пациентов.

Пожилые пациенты. Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов.

Печеночная недостаточность. Применение препарата Андрокур® Депо противопоказано у пациентов с заболеваниями печени (до тех пор, пока показатели печени не нормализуются).

Почечная недостаточность. Нет данных о необходимости изменять дозу у данной категории пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Андрокур®, 10 мг

Самыми распространенными побочными эффектами у пациенток, принимающих препарат Андрокур® 10 мг, являются кровянистые выделе-

ния из влагалища, повышение массы тела и снижение настроения.

Наиболее серьезным побочным действием препарата Андрокур® 10 мг является развитие доброкачественных и злокачественных опухолей печени, которые могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям.

Ниже перечислены побочные эффекты препарата Андрокур® 10 мг, исходя из постмаркетинговых исследований и совокупного опыта, частота которых не может быть определена.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): доброкачественные и злокачественные опухоли печени (см. «Особые указания»).

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: уменьшение массы тела, увеличение массы тела, гипергликемия.

Нарушения психики: снижение настроения, повышение либидо, понижение либидо.

Со стороны ЖКТ: внутрибрюшные кровотечения (см. «Особые указания»).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушения функции печени, желтуха, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь.

Со стороны половых органов и молочной железы: болезненность молочных желез, отсутствие овуляции, кровянистые выделения из влагалища (см. «Особые указания»).

На фоне комбинированной терапии происходит торможение овуляции, поэтому возникает состояние, при котором зачатие невозможно.

Следует также учитывать побочные эффекты, указанные в инструкции по применению препарата Диане®-35.

Андрокур®, 50, 100 мг, Андрокур® Депо Наиболее часто наблюдаемые побочные действия: снижение либидо, им-

потенция и обратимое подавление сперматогенеза.

Наиболее серьезные побочные действия: гепатотоксичность, развитие доброкачественных и злокачественных опухолей печени, которые могут привести к внутрибрюшному кровотечению и развитию тромбоэмболических процессов.

Нежелательные явления, о которых сообщалось при применении препарата Андрокур®, перечислены ниже. Частота определена как: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$). Для нежелательных эффектов, выявленных только в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удастся оценить частоту, указано «частота неизвестна».

Со стороны кроветворной системы: частота неизвестна — анемия**.

Со стороны иммунной системы: редко — реакции гиперчувствительности.

Нарушения психики: часто — депрессия, подавленное настроение, чувство беспокойства (временно).

Со стороны сосудов: частота неизвестна — тромбоз и тромбоэмболия *' **

Для Андрокур® Депо дополнительно

Со стороны сосудов: частота неизвестна — масляная микроэмболия легочной артерии*, вазовагальные реакции*

Со стороны системы дыхания: часто — одышка*.

Со стороны ЖКТ: частота неизвестна — внутрибрюшное кровотечение.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — желтуха, гепатит, печеночная недостаточность*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна — остеопороз.

Со стороны половых органов и молочных желез: очень часто — обратимое подавление сперматогенеза, сниже-

ние либидо, эректильная дисфункция; часто — гинекомастия.

Прочие: часто — увеличение или снижение массы тела, повышенная утомляемость, приливы, повышенная потливость; очень редко — развитие доброкачественных или злокачественных опухолей печени*; частота неизвестна — развитие менингиомы***

* Нежелательные явления, для которых можно найти более подробную информацию в разделе «Особые указания».

** Нежелательные явления, для которых не доказана причинная взаимосвязь с приемом препарата Андрокур®.

*** Следует обратиться к разделу «Противопоказания».

Для обозначения конкретной побочной реакции приводится наиболее подходящий термин из MedDRA — медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (версия 8.0). Синонимы или близкие по смыслу состояния не перечисляются, но их также следует принимать во внимание. У мужчин на фоне лечения Андрокур® снижаются половое влечение и потенция, кроме того подавляется функция половых желез. Эти изменения носят обратимый характер и проходят после отмены терапии.

В течение нескольких недель в результате антиандрогенного и антигонадотропного действия Андрокура® происходит подавление сперматогенеза, который постепенно восстанавливается через несколько месяцев после отмены терапии. У мужчин прием Андрокура® может приводить к развитию гинекомастии (что иногда сопровождается повышенной тактильной чувствительностью и болезненностью сосков), которая обычно проходит после отмены препарата или снижения дозы. Как и при использовании других антиандрогенных препаратов, вызываемый Андрокур® длительный дефицит андрогенов может приводить к развитию остеопороза.

Сообщалось о развитии доброкачественных церебральных менингиом в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом Андрокура® в дозе 25 мг и более (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Андрокур®, 10 мг

Но фоне приема препарата Андрокур® возможно изменение потребности в пероральных гипогликемических средствах или инсулине.

Исследования, касающиеся лекарственного взаимодействия, не проводились, но т.к. препарат Андрокур® метаболизируется изоферментом CYP3A4, ожидается, что кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 будут ингибировать метаболизм ципротерона. И соответственно, индукторы изофермента CYP3A4, такие как рифампицин, фенитоин, и препараты, содержащие зверобой продырявленный, могут снижать концентрацию ципротерона в плазме крови.

При хроническом алкоголизме фоне применения высоких доз препарата возможно снижение (ослабление) эффекта терапии при лечении повышенного полового влечения у мужчин. Нет данных, позволяющих предположить снижение терапевтического эффекта препарата Андрокур® при умеренном употреблении алкоголя.

Андрокур®, 50, 100 мг

Андрокур® Дено

Несмотря на отсутствие клинических исследований взаимодействий, можно ожидать, что кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и другие сильные ингибиторы CYP3A4 будут подавлять метаболизм ципротерона ацетата, который метаболизируется изоферментом CYP3A4. С другой стороны индукторы CYP3A4, такие как рифампицин, фенитоин и препараты, содержащие зверобой,

могут снижать концентрацию ципротерона ацетата.

Исходя из результатов исследований *in vitro*, при высоких терапевтических дозах ципротерона ацетата (100 мг 3 раза в день) возможно ингибирование изоферментов системы цитохрома P450, таких как CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 и 2D6. Тем не менее, в исследованиях *in vivo* взаимодействие с субстратами CYP2C8 (например пиоглитазон, росиглитазон) не изучалось и не фиксировалось.

При совместном применении высоких доз ципротерона с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые также метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A4, может повыситься риск развития миопатии и рабдомиолиза, которые связаны с приемом статинов.

Пациенты с сахарным диабетом нуждаются в тщательном медицинском наблюдении, поскольку может измениться потребность в пероральных гипогликемических средствах или инсулине.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Андрокур®, 10 мг

В исследованиях острой токсичности после однократного приема препарата было выявлено, что ципротерона ацетат, активный компонент препарата Андрокур®, может считаться практически нетоксичным веществом. Риск острой интоксикации после однократного случайного приема дозы, в несколько раз превышающей рекомендуемую терапевтическую дозу, маловероятен.

Андрокур®, 50 и 100 мг

Андрокур® Дено

Исследования острой токсичности после однократного применения препарата показали, что ципротерона ацетат может считаться практически нетоксичным веществом. Также маловероятен риск острой интоксикации после однократного случайного приема дозы, в несколько раз превышающей рекомендуемую терапевтическую дозу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Андрокур®*, 10 мг

Перед началом лечения следует провести общее медицинское и гинекологическое обследование (включая обследование молочных желез и цитологическое исследование эпителия шейки матки). Также необходимо исключить беременность.

Влияние на печень. В ходе лечения необходимо периодический контроль функции печени.

Перед началом лечения, периодически во время лечения и при появлении любых симптомов или признаков гепатотоксичности необходимо проводить исследование функции печени. При подтвержденной гепатотоксичности терапию препаратом Андрокур® рекомендуется отменить. На фоне применения препарата Андрокур® отмечалось развитие доброкачественных и злокачественных опухолей печени, которые могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям. При увеличении печени, появлении сильной боли в верхних отделах живота или клинической картины внутрибрюшного кровотечения необходимо учитывать возможность наличия у пациентки опухоли печени.

Сахарный диабет. У пациенток с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы пероральных гипогликемических средств или инсулина. Пациентки с сахарным диабетом во время лечения препаратом Андрокур® должны находиться под наблюдением врача.

Комбинированное лечение. Если при комбинированной терапии в ходе 3-недельного периода приема таблеток наблюдаются мажущие кровянистые выделения, лечение прерывать не следует. Однако при стойких или повторяющихся несвоевременных кровотечениях необходимо провести гинекологическое обследование с целью исключения заболевания органического характера.

Ввиду необходимости дополнительного приема препарата Диане®-35 следует также учесть все противопоказания и всю информацию, содержащуюся в инструкции по применению Диане®-35.

Препарат Андрокур® содержит 63 мг лактозы в 1 табл. Пациентки с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны применять данный препарат.

Отсутствие кровотечения отмены. Если во время перерыва или после прекращения применения препарата менструальноподобное кровотечение не наступило в течение 7 дней, что случается чрезвычайно редко, следует прервать лечение и не возобновлять прием таблеток до тех пор, пока не будет исключена беременность.

Менингиомы. Сообщалось о развитии менингиом (единичные и множественные) в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом препарата Андрокур® в дозе 25 мг и более. В случае диагностирования менингиомы у пациентов, принимающих Андрокур® в дозе 10 мг, лечение препаратом следует прекратить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Исследования, касающиеся влияния на способность управлять транспортным средством и другими механизмами, не проводились.

Андрокур®, 50 и 100 мг, Андрокур® Депо Имеются сообщения о прямом дозозависимом токсическом влиянии препарата Андрокур® на печень (развитие желтухи, гепатита и печеночной недостаточности). Кроме того, при применении препарата в дозе 100 мг и выше сообщалось о случаях со смертельным исходом. Большинство случаев со смертельным исходом было отмечено у мужчин на поздней стадии рака предстательной железы. Токсичность зависит от дозы и обычно развивается через несколько месяцев после начала

терапии. Перед началом лечения, периодически во время лечения и при появлении любых симптомов или признаков гепатотоксичности необходимо проводить исследования функции печени. При подтвержденной гепатотоксичности терапию препаратом Андрокур® рекомендуется отменить, если только гепатотоксичность не обусловлена иными причинами, например метастатическим процессом. В последнем случае лечение следует продолжить лишь при условии, если ожидаемый положительный эффект превышает риск.

В очень редких случаях после приема препарата Андрокур® отмечались доброкачественные и еще реже злокачественные опухоли печени, которые могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям. При жалобах на острую боль в верхней части живота, увеличении печени или при наличии признаков острого внутрибрюшного кровотечения дифференциальный диагноз следует проводить с учетом возможной опухоли печени.

Сообщалось о развитии менингитом (единичные и множественные) в связи с длительным (в течение нескольких лет) приемом препарата Андрокур® в дозе 25 мг и более. В случае выявления менингиомы у пациента, получающего лечение препаратом Андрокур®, прием данного препарата должен быть прекращен.

Сообщалось о возникновении тромбозов (эмболий) с повышенным риском возникновения тромбозов (эмболий) у пациентов, принимающих препарат Андрокур®, хотя наличие причинно-следственной связи выявлено не было. У пациентов с предшествующими тромботическими/тромбоэмболическими заболеваниями артерий или вен (например тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе или на поздних стадиях злокачественных заболеваний риск возникновения тром-

боземболических осложнений повышен.

Во время лечения препаратом Андрокур® сообщалось о развитии анемии. Поэтому во время лечения препаратом Андрокур® следует регулярно проводить исследование периферической крови.

У больных сахарным диабетом может измениться потребность в пероральных гипогликемических средствах или инсулине. Пациенты с сахарным диабетом во время лечения препаратом Андрокур® должны находиться под наблюдением врача.

Применение препарата Андрокур® в высоких дозах иногда может сопровождаться одышкой. В подобных случаях при проведении дифференциального диагноза следует принимать во внимание известное стимулирующее действие прогестерона и синтетических гестагенов на дыхание, сопровождаемое гипоксией и компенсаторным дыхательным алкалозом. Специальное лечение при этом симптомокомплексе не требуется.

Во время лечения препаратом Андрокур® необходимо регулярно проверять функцию коркового слоя надпочечников, т.к., исходя из доклинических данных, предполагается возможное подавление функции надпочечников в связи с кортикоидоподобным эффектом препарата Андрокур® в высоких дозах.

При лечении препаратом Андрокур® больных с повышенным половым влечением при сексуальных расстройствах прием алкоголя может приводить к снижению действия препарата.

Препарат Андрокур®, 50 мг содержит 110,5 мг лактозы в 1 таблетке, Андрокур®, 100 мг — 193 мг. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости молочного сахара, лактазной недостаточностью, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы должны применять данный препарат с осторожностью.

Препарат Андрокур® Депо, как и все другие масляные растворы, следует вводить строго в/м и очень медленно. В некоторых случаях микроэмболия легочной артерии масляным раствором может вызывать появление таких признаков и симптомов, как кашель, одышка и боль в груди. Возможно возникновение и других признаков и симптомов — в т.ч. вазовагальные реакции (например недомогание, повышенное потоотделение, головокружение, парестезии или обморок). Эти реакции могут возникать во время или сразу же после инъекции и являются обратимыми. В таких случаях обычно используют поддерживающую терапию (например ингаляция кислородом)

Влияние на вождение автотранспорта и управление механизмами. В период лечения препаратом Андрокур® необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, т.к. прием препарата может приводить к развитию усталости, снижению жизненного тонуса и ослаблению способности к концентрации внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 10 мг. По 15 табл. в блистере алюминированном/ПВХ. По 1 блистеру помещают в картонную пачку.

Таблетки, 50 мг. По 10 табл. в блистере алюминированном/ПВХ. По 2 или 5 блистеров помещают в картонную пачку.

Таблетки 100 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ и алюминиевой фольги. 6 блистеров помещают в картонную пачку.

Раствор для инъекций масляный. В ампуле темного стекла по 3 мл. В коробке 3 амп. в комплекте с ампульным ножом.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Дроспиренон* + Эстрадиол* 283

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

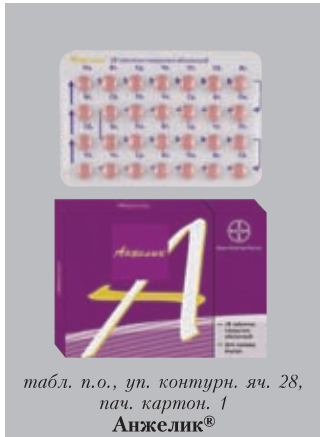


табл. п.о., уп. контурн. яч. 28,
пач. картон. 1
Анжелик®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активное вещество:

эстрадиола гемигидрат (в пересчете на эстрадиол). 1 мг
дроспиренон 2 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 48,2 мг; крахмал кукурузный — 14,4 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 9,6 мг; повидон K25 — 4 мг; магния стеарат — 0,8 мг; гипромеллоза — 1,0112 мг; макрогол 6000 — 0,2024 мг; тальк — 0,2024 мг; титана диоксид — 0,5438 мг; краситель железа оксид красный — 0,0402 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые, умеренно красные (темно-розовые) таблетки, покрытые оболочкой, с

тиснением «DL» в правильном шестиугольнике на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Анжелик® представляет собой комбинированный препарат для непрерывной заместительной гормональной терапии (ЗГТ), позволяющий избежать регулярных кровотечений отмены, которые наблюдаются при циклической или фазовой ЗГТ.

Содержит 17 β -эстрадиол, который по химической структуре и биологическим свойствам идентичен эндогенному эстрадиолу человека, и производное спиронолактона — дроспиренон, обладающий гестагенным, антигонадотропным и антиандрогенным, а также антиминералокортикоидным действием.

Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и обеспечивает эффективное лечение психоэмоциональных и вегетативных климактерических симптомов («приливы», повышенное потоотделение, нарушение сна, повышенная нервная возбудимость, раздражительность, сердцебиение, кардиалгия, головокружение, головная боль, снижение либидо, мышечные и суставные боли), инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых мочеполювой системы (недержание мочи, сухость и раздражение слизистый влагалища, болезненность при половом сношении).

Эстрадиол предупреждает потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогенов. Главным образом это связано с подавлением функции остеокластов и сдвигом процесса костного ремоделирования в сторону образования кости. Было доказано, что длительное применение ЗГТ позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после наступления менопаузы. При отмене ЗГТ темпы снижения костной массы сравнимы с показателями, характерными для периода непосредственно после менопаузы.

ЗГТ также оказывает благотворное действие на содержание коллагена в коже, равно как и на ее плотность, и также может замедлить процесс образования морщин.

Кроме того, благодаря антиандрогенным свойствам дроспиренона, Анжелик® оказывает терапевтическое воздействие на такие андрогензависимые заболевания, как акне, себорея, андрогенетическая алопеция.

Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение АД, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. После 12 нед применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение АД (сАД — в среднем на 2–4 мм рт. ст., дАД — на 1–3 мм рт. ст.). Оказываемое влияние на АД более выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией. Через 12 мес применения препарата Анжелик® средний показатель массы тела остается неизменным или снижается на 1,1–1,2 кг.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинрезистентность. Это, в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием, обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

Прием Анжелик® ведет к снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП. Дроспиренон ослабляет рост концентрации триглицеридов, вызываемый эстрадиолом.

Добавление дроспиренона предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия.

Наблюдательные исследования дают основания полагать, что среди женщин в постменопаузе при использо-

вании ЗГТ снижается показатель заболеваемости раком толстой кишки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Эстрадиол*: после приема внутрь быстро и полностью абсорбируется. В ходе абсорбции и «первого прохождения» через печень эстрадиол частично подвергается метаболизму. После перорального приема биодоступность составляет около 5%, прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола. $C_{\max}$ в сыворотке (приблизительно 22 пг/мл) обычно достигается через 6–8 ч после приема. Эстрадиол связывается с альбумином и с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Свободная фракция эстрадиола в сыворотке составляет примерно 1–12%, а фракция вещества, связанного ГСПС, — в пределах 40–45%. Кажущийся объем распределения эстрадиола после однократного в/в введения составляет около 1 л/кг. Метаболизируется преимущественно в печени, а также частично в кишечнике, почках, скелетных мышцах и органах-мишенях с образованием эстрона, эстриола, катехолэстрогенов, а также сульфатных и глюкуронидных конъюгатов этих соединений, которые обладают существенно меньшей эстрогенной активностью или не имеют эстрогенной активности. Клиренс эстрадиола из сыворотки — около 30 мл/мин/кг. Метаболиты эстрадиола выводятся с мочой и желчью с $T_{1/2}$ приблизительно 24 ч. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови после многократного введения примерно в 2 раза выше, чем после введения единичной дозы. В среднем концентрация эстрадиола в сыворотке крови находится в пределах от 20 пг/мл (минимальный уровень) до 43 пг/мл (максимальный уровень). После прекращения приема Анжелик® уровни эстрадиола и эстрона возвращаются к исходным значениям в течение приблизительно 5 суток.

Дроспиренон: после приема внутрь в широком диапазоне доз дроспиренон

быстро и полностью абсорбируется. Биодоступность после перорального приема составляет 76–85%, прием пищи не влияет на биодоступность. $C_{\max}$ в сыворотке (около 22 нг/мл) достигается приблизительно через 1 ч после однократного и многократного приема 2 мг дроспиренона. Снижение концентрации дроспиренона в сыворотке носит двухфазный характер с конечным $T_{1/2}$ около 35–39 ч. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с ГСПС и кортикоид-связывающим глобулином (КСГ). Около 3–5% общей концентрации дроспиренона в сыворотке не связано с белком. Основными метаболитами в сыворотке человека являются кислая форма дроспиренона и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат. Оба метаболита образуются без участия системы цитохрома Р450. Клиренс дроспиренона из сыворотки составляет 1,2–1,5 мл/мин/кг. Некоторая часть полученной дозы выводится в неизменном виде, большая часть — в виде метаболитов с мочой и калом в соотношении 1,2:1,4 и с $T_{1/2}$ около 40 ч. Равновесная концентрация достигается примерно через 10 дней ежедневного приема препарата Анжелик®. Вследствие длительного $T_{1/2}$ дроспиренона равновесная концентрация в 2–3 раза превышает концентрацию после однократного приема.

ПОКАЗАНИЯ

- заместительная гормональная терапия при климактерических расстройствах в постклимактерическом периоде, включая вазомоторные симптомы (такие как приливы жара, повышенное потоотделение), нарушение сна, депрессивные состояния, раздражительность, инволюционные изменения кожи и мочевого тракта у женщин с неудаленной маткой;
- профилактика постменопаузного остеопороза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Не рекомендуется начинать прием препарата Анжелик® при наличии любого из перечисленных ниже состояний. Если какое-либо из данных состояний возникнет во время приема препарата Анжелик®, то следует немедленно прекратить применение препарата:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- кровотечение из влагалища неясного происхождения;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли;
- опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные);
- тяжелые заболевания печени;
- тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции);
- острый артериальный тромбоз или тромбоз эмболии, в т.ч. приводящие к инфаркту миокарда, инсульту;
- тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоз эмболии в настоящее время или в анамнезе;
- наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов;
- тромбоз эмболии легочной артерии;
- выраженная гипертриглицеридемия;
- беременность и лактация;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. ЗГТ не назначается во время беременности или кормления грудью.

Крупномасштабные эпидемиологические исследования стероидных гормонов, используемых для контрацепции или ЗГТ, не выявили увеличения риска развития врожденных дефектов у детей, родившихся у женщин, которые принимали такие гормоны до беременности, а также тератогенного воздействия гормонов при их случайном приеме в ранние сроки беременности.

Небольшое количество половых гормонов может выделяться с материнским молоком.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Если женщина не принимает эстрогенов или переходит на Анжелик® с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, то она может начинать лечение в любое время. Пациентки, которые переходят на Анжелик® с комбинированного препарата для циклической ЗГТ, должны начинать прием после окончания кровотечения отмены. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием. Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо принять как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 ч, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто при применении препарата

Анжелик® наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) как болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Эти реакции развиваются у $\geq 6\%$ женщин, использующих препарат Анжелик®.

Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения. Серьезные нежелательные реакции включают артериальные и венозные тромбозомболические осложнения и рак молочной железы.

НЛР, описанные в клинических исследованиях с применением препарата Анжелик®, представлены ниже в порядке уменьшения тяжести. Для определения частоты используются следующие понятия: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$).

Психические расстройства: часто — эмоциональная лабильность.

Патология нервной системы: часто — мигрень.

Патология сосудов: нечасто — венозные и артериальные тромбозомболические осложнения*.

Патология ЖКТ: часто — желудочно-кишечные боли и боли в животе.

Патология репродуктивной системы: очень часто — боль в молочных железах, включая дискомфорт в молочных железах, кровотечения из половых путей; часто — полип шейки матки; нечасто — рак молочной железы.

*Понятие «венозные и артериальные тромбозомболические осложнения» включает следующие медицинские термины: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/инфаркт головного мозга и инсульт, за исключением геморрагического.

**Данные по взаимосвязи с применением препарата были получены по результатам постмаркетинговых наблюдений; данные по частоте получены из клинических исследований с применением препарата Анжелик®.

Дополнительная информация о венозных и артериальных тромбозомболических осложнениях, раке молочной железы и мигрени находится в разделах «Противопоказания» и «Особые указания».

Нежелательные реакции, которые возникают в единичных случаях или симптомы которых развиваются через очень длительное время после начала терапии и которые считаются связанными с применением препаратов из группы комбинированных средств для непрерывной заместительной гормональной терапии, перечислены ниже:

- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);
- гормональные злокачественные опухоли или гормональные предраковые заболевания (если известно, что у пациентки имеются подобные состояния, это служит противопоказанием к применению препарата Анжелик®);
- желчнокаменная болезнь;
- деменция;
- рак эндометрия;
- артериальная гипертензия;
- нарушения функции печени;
- гипертриглицеридемия;
- изменения толерантности к глюкозе или влияние на резистентность периферических тканей к инсулину;
- увеличение размеров миомы матки;
- реактивация эндометриоза;
- пролактиннома;
- хлоазма;
- желтуха и/или зуд, связанные с холестазом;
- возникновение или ухудшение состояний, для которых взаимосвязь с применением ЗГТ точно не доказана: эпилепсия; доброкачественные заболевания молочных желез; бронхиальная астма; порфирия; системная красная волчанка; отосклероз, малая хорея.
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут способствовать обострению симптомов;
- гиперчувствительность (включая такие симптомы, как сыпь и крапивница).

Дополнительная информация о серьезных нежелательных явлениях, связанных с заместительной гормональ-

ной терапией, находится в разделе «Особые указания».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Длительное лечение препаратами, индуцирующими ферменты печени (например некоторыми противосудорожными и противомикробными препаратами), может увеличивать клиренс половых гормонов и снижать их клиническую эффективность. Подобное свойство индуцировать ферменты печени было обнаружено у гидантоинов, барбитуратов, примидона, карбамазепина и рифампицина, наличие этой особенности также предполагается у окскарбазепина, топирамата, фелбамата и гризеофульвина. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается не раньше, чем через 2–3 нед, но затем она может сохраняться еще, по крайней мере, в течение 4 нед после прекращения приема препарата. В редких случаях на фоне сопутствующего приема некоторых антибиотиков (например пенициллиновой и тетрациклиновой групп) наблюдалось снижение уровня эстрадиола. Вещества, в значительной степени подвергающиеся конъюгации (например парацетамол), могут увеличивать биодоступность эстрадиола вследствие конкурентного ингибирования системы конъюгации в процессе всасывания. Чрезмерное потребление алкоголя во время ЗГТ может привести к увеличению уровня циркулирующего эстрадиола.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Исследования острой токсичности не выявили риска острых побочных эффектов при случайном приеме препарата в количестве, многократно превышающем суточную терапевтическую дозу. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, вагинальное кровотечение. Специфического антитоксического нет, лечение симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Анжелик® не применяется с целью контрацепции. При необходимости контрацепции следует применять негормональ-

ные методы (за исключением календарного и температурного методов). При подозрении на беременность, следует прекратить прием до тех пор, пока беременность не будет исключена (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

При наличии или ухудшении какого-либо из указанных ниже состояний или факторов риска, прежде чем начать или продолжить прием препарата Анжелик®, следует оценить соотношение индивидуального риска и пользы лечения.

При назначении ЗГТ женщинам, имеющим несколько факторов риска развития тромбоза или высокую степень выраженности одного из факторов риска, следует учитывать возможность взаимного усиления действия факторов риска и назначенного лечения на развитие тромбоза. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. При наличии высокого риска препарат Анжелик® противопоказан.

Венозная тромбоземболия. В ряде контролируемых рандомизированных, а также эпидемиологических исследований выявлен повышенный относительный риск развития венозной тромбоземболии (ВТЭ) на фоне ЗГТ, т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Поэтому при назначении препарата Анжелик® женщинам с факторами риска ВТЭ соотношение риска и пользы от лечения должно быть тщательно взвешено и обсуждено с пациенткой.

Факторы риска развития ВТЭ включают индивидуальный и семейный анамнез (наличие ВТЭ у ближайших родственников в относительно молодом возрасте может указывать на генетическую предрасположенность) и тяжелое ожирение. Риск ВТЭ также повышается с возрастом. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.

Риск ВТЭ может временно увеличиваться при продолжительной иммобилизации, больших плановых и травматологических операциях или массивной травме. В зависимости от причины или продолжительности иммобилизации следует решить вопрос о целесообразности временного прекращения приема препарата Анжелик®. Следует немедленно прекратить лечение при появлении симптомов тромботических нарушений или при подозрении на их возникновение.

Артериальная тромбоэмболия. В ходе рандомизированных контролируемых исследований при длительном применении конъюгированных лошадиных эстрогенов (КЛЭ) и медоксипрогестерона ацетата (МПА), не было получено доказательств положительного влияния на ССС. В широкомасштабных клинических испытаниях этого соединения было выявлено возможное возрастание риска ИБС в первый год применения с последующим отсутствием положительного эффекта. В одном крупном клиническом исследовании при использовании только КЛЭ обнаружилось потенциальное сокращение случаев ИБС среди женщин в возрасте 50–59 лет при отсутствии общего положительного эффекта среди совокупной популяции исследования. В качестве вторичного результата в 2 крупномасштабных клинических исследованиях с использованием КЛЭ как монотерапии или в сочетании с МПА было выявлено 30–40% возрастание риска развития инсульта. Поэтому неизвестно, распространяется ли этот риск на препараты для ЗГТ, содержащие другие виды эстрогенов и прогестагенов или на пероральные способы применения.

Рак эндометрия. При длительной монотерапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или карциномы эндометрия. Исследования подтвердили, что добавление гестагенов снижает риск гиперплазии и рака эндометрия.

Рак молочной железы. По данным клинических испытаний и результатам наблюдательных исследований, было обнаружено увеличение относительного риска развития рака молочной железы у женщин, использующих ЗГТ в течение нескольких лет. Это может быть связано с более ранней диагностикой, ускорением роста уже имеющейся опухоли на фоне ЗГТ или сочетанием обоих факторов.

Относительный риск возрастает с увеличением продолжительности терапии, но может отсутствовать или быть сниженным при лечении только эстрогенами. Это возрастание сопоставимо с увеличением риска возникновения рака молочных желез у женщин при более позднем наступлении естественной менопаузы, а также при ожирении и злоупотреблении алкоголем. Повышенный риск постепенно снижается до обычного уровня в течение первых 5 лет после прекращения ЗГТ. Предположения в отношении увеличения риска развития рака молочной железы сделаны на основании результатов более чем 50 эпидемиологических исследований (риск варьирует от 1 до 2).

В двух широкомасштабных рандомизированных исследованиях с КЛЭ отдельно или при постоянном сочетании с МПА были получены расчетные показатели риска, равные 0,77 (95% доверительный интервал: 0,59–1,01) или 1,24 (95% доверительный интервал: 1,01–1,54) после приблизительно 6 лет применения ЗГТ. Неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск также и на другие препараты для ЗГТ.

ЗГТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказывать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы.

Опухоль печени. На фоне применения половых стероидов, к которым относятся и средства для ЗГТ, в редких случаях наблюдались доброкачест-

венные, и еще реже — злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. При болях в верхней части живота, увеличенной печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

Желчно-каменная болезнь. Известно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Некоторые женщины предрасположены к развитию желчно-каменной болезни при лечении с использованием эстрогенов.

Деменция. Имеются ограниченные данные клинических исследований о возможном повышении риска развития деменции у женщин, начинающих прием препаратов, содержащих КЛЭ, в возрасте 65 лет и старше. Как наблюдаюсь в исследованиях, риск может быть снижен, если прием препаратов для ЗГТ, содержащих КЛЭ, начат в ранней менопаузе. Неизвестно, распространяется ли это на другие препараты для ЗГТ.

Другие состояния. Следует немедленно прекратить лечение при появлении впервые мигренеподобных или при частых и необычайно сильных головных болях, а также при появлении других симптомов — возможных предвестников тромботического инсульта головного мозга.

Взаимосвязь между ЗГТ и развитием клинически выраженной артериальной гипертензии не установлена. У женщин, принимающих ЗГТ, описано небольшое повышение АД, клинически значимое повышение отмечается редко. Однако в отдельных случаях, при развитии на фоне приема ЗГТ стойкой клинически значимой артериальной гипертензии, может быть рассмотрена отмена ЗГТ. У женщин с повышенным АД возможно некоторое снижение его на фоне приема препарата Анжелик®. У женщин с

нормальным АД значимых изменений АД не происходит.

При почечной недостаточности может снижаться способность выведения калия. Прием дроспиренона не влияет на концентрацию калия в сыворотке у пациенток с легкой и умеренной формами почечной недостаточности. Риск развития гиперкалиемии теоретически нельзя исключить только в группе пациенток, у которых концентрация калия в сыворотке до лечения определялась на ВГН и которые дополнительно принимают калийсберегающие препараты.

При нетяжелых нарушениях функции печени, в т.ч. таких формах гипербилирубинемии, как синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора, необходимы наблюдение врача, а также периодические исследования функции печени. При ухудшении показателей функции печени ЗГТ следует отменить.

При рецидиве холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или предшествующего лечения половыми стероидными гормонами, необходимо немедленно прекратить прием препарата Анжелик®.

Необходимо особое наблюдение за женщинами при повышении концентрации триглицеридов. В подобных случаях применение ЗГТ может вызвать дальнейшее возрастание уровня триглицеридов в крови, что повышает риск острого панкреатита.

Хотя ЗГТ может влиять на периферическую инсулинрезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости изменять схему лечения больных сахарным диабетом при проведении ЗГТ обычно не возникает. Тем не менее, женщины, страдающие сахарным диабетом, при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением.

У некоторых пациенток под действием ЗГТ могут развиваться нежелательные проявления стимуляции эстрогенами, например патологическое ма-

точное кровотечение. Частые или персистирующие патологические маточные кровотечения на фоне лечения являются показанием для исследования эндометрия с целью исключения заболевания органического характера. Под влиянием эстрогенов миомы матки могут увеличиться в размерах. В этом случае лечение должно быть прекращено.

Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне ЗГТ.

При подозрении на наличие пролактиномы перед началом лечения следует исключить это заболевание. В случае выявления пролактиномы, пациентка должна находиться под пристальным медицинским наблюдением (включая периодическую оценку концентрации пролактина).

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Во время проведения ЗГТ женщины со склонностью к возникновению хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце или УФ излучения. Следующие состояния могут возникать или усугубляться на фоне ЗГТ. Хотя их взаимосвязь с ЗГТ не доказана, женщины с такими состояниями, как эпилепсия, доброкачественная опухоль молочной железы, бронхиальная астма, мигрень, порфирия, отосклероз, системная красная волчанка, малая хорея при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением врача.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Дополнительная информация

Нет данных о необходимости коррекции дозы у женщин до 65 лет. При применении препарата Анжелик® у женщин старше 65 лет следует принять во внимание информацию, представленную в подразделе «Деменция».

У женщин с легкой или умеренной печеночной недостаточностью, дроспиренон переносится хорошо.

У женщин с легкими или умеренными нарушениями функции почек наблюдаются незначительное замедление выведения дроспиренона, что не носило клинически значимого характера.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Медицинское обследование и консультирование

Перед началом или возобновлением приема препарата Анжелик® следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести физикальное и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 6 мес) и должны включать измерение АД, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки. При наличии пролактиномы требуется периодическое определение концентрации пролактина.

Влияние на результаты лабораторных показателей

Прием половых стероидов может влиять на биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на содержание в плазме транспортных бел-

ков, таких как глобулин, связывающий половые гормоны и липидные/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Анжелик® не оказывает негативного влияния на толерантность к глюкозе.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В контурной ячейковой упаковке 28 шт.; в пачке картонной 1 или 3 упаковки.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

**АПИДРА® СОЛОСТАР®
(APIDRA® SOLOSTAR®)**

Инсулин глужизин* 289

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для подкожного

введения. 1 мл
активное вещество:

инсулин глужизин 100 ЕД
(3,49 мг)

вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол); тропетамол (тропетамины); натрия хлорид; полисорбат 20; натрия гидроксид; хлористоводородная кислота; вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Инсулин глужизин является рекомбинантным аналогом человеческого инсулина, который по силе действия равен обычному человеческому инсулину. Инсулин глужизин начинает действовать быстрее и имеет меньшую продолжи-

тельность действия, чем растворимый человеческий инсулин.

Наиболее важным действием инсулина и аналогов инсулина, включая инсулин глужизин, является регуляция обмена глюкозы. Инсулин снижает концентрацию глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы периферическими тканями, особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью, а также ингибируя образование глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и протеолиз и увеличивает синтез белка. Исследования, проведенные у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом, показали, что при п/к введении инсулин глужизин начинает действовать быстрее и имеет меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин. При п/к введении понижающее уровень глюкозы в крови действие инсулина глужизина начинается через 10–20 мин. При в/в введении эффекты снижения уровня глюкозы в крови инсулина глужизина и растворимого человеческого инсулина являются равными по силе. Одна



единица инсулина глужизина имеет ту же самую глюкозопонижающую активность, что и одна единица растворимого человеческого инсулина. В исследовании фазы I у пациентов с сахарным диабетом типа 1 оценивались глюкозопонижающие профили инсулина глужизина и растворимого человеческого инсулина, вводившихся п/к в дозе 0,15 ЕД/кг в разное время по отношению к стандартному 15-минутному приему пищи.

Результаты исследования показали, что инсулин глужизин, введенный за 2 мин до приема пищи, обеспечивал такой же гликемический контроль после еды, что и растворимый человеческий инсулин, введенный за 30 мин до приема пищи. При введении за 2 мин до приема пищи инсулин глужизин обеспечивал лучший гликемический контроль после еды, чем растворимый человеческий инсулин, введенный за 2 мин до приема пищи. Инсулин глужизин, введенный через 15 мин после начала приема пищи, давал такой же гликемический контроль после еды, что и растворимый человеческий инсулин, вводимый за 2 мин до приема пищи.

Ожирение. Исследование фазы I, проводившееся с инсулином глужизином, инсулином лизпро и растворимым человеческим инсулином у группы пациентов с ожирением, продемонстрировало, что у этих пациентов инсулин глужизин сохраняет свои характеристики быстрого действия. В этом исследовании время достижения 20% от полного AUC составляло 114 мин — для инсулина глужизина, 121 мин — для инсулина лизпро и 150 мин — для растворимого человеческого инсулина, а $AUC_{(0-2)}$ отражающее также раннюю глюкозопонижающую активность, составляла 427 мг·ч·дл⁻¹ — для инсулина глужизина, 354 мг·ч·дл⁻¹ — для инсулина лизпро и 197 мг·ч·дл⁻¹ — для растворимого человеческого инсулина соответственно.

Клинические исследования

Сахарный диабет типа 1. В 26-недельном клиническом исследовании фазы III, в котором проводилось сравнение инсулина глужизина с инсулином лизпро, вводившимися п/к незадолго до еды (за 0–15 мин) пациентам с сахарным диабетом типа 1, использующим в качестве базального инсулина инсулин гларгин, инсулин глужизин был сопоставим с инсулином лизпро в отношении гликемического контроля, который оценивался по изменению концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на момент конечной точки исследования в сравнении с исходом. Наблюдались сопоставимые значения глюкозы крови, определяемые путем самоконтроля. При введении инсулина глужизина, в отличие от лечения инсулином лизпро, не потребовалось повышения дозы базального инсулина.

12-недельное клиническое исследование III фазы, проведенное у пациентов с сахарным диабетом типа 1, получавших в качестве базальной терапии инсулин гларгин, показало, что эффективность введения инсулина глужизина непосредственно после еды была сопоставима с таковой при введении инсулина глужизина непосредственно перед приемом пищи (за 0–15 мин) или растворимого человеческого инсулина за 30–45 мин до еды.

В популяции пациентов, выполнивших протокол исследования, в группе пациентов, получавших перед едой инсулин глужизин, наблюдалось достоверно большее снижение HbA_{1c} по сравнению с группой пациентов, получавших растворимый человеческий инсулин.

Сахарный диабет типа 2. 26-недельное клиническое исследование фазы III с последовавшим за ним 26-недельным продолжением в виде исследования по безопасности было проведено для сравнения инсулина глужизина (за 0–15 мин до приема пищи) с растворимым человеческим инсули-

ном (за 30–45 мин до приема пищи), которые вводились п/к пациентам с сахарным диабетом типа 2, кроме этого использующих в качестве базального инсулин-изофан. Средний индекс массы тела пациентов составлял $34,55 \text{ кг/м}^2$. Инсулин глужизин показал себя сопоставимым с растворимым человеческим инсулином в отношении изменений концентраций HbA_{1c} через 6 мес лечения по сравнению с исходными значениями ($-0,46\%$ для инсулина глужизина и $-0,30\%$ для растворимого человеческого инсулина, $p=0,0029$) и через 12 мес лечения по сравнению с исходными значениями ($-0,23\%$ — для инсулина глужизина и $-0,13\%$ для растворимого человеческого инсулина, различие недостоверно). В этом исследовании большинство пациентов (79%) смешивали свой инсулин короткого действия с инсулином-изофаном непосредственно перед инъекцией. На момент рандомизации 58 пациентов использовали пероральные гипогликемические препараты и получили инструкции по продолжению их использования в той же дозе.

Расовое происхождение и пол. В контролируемых клинических исследованиях у взрослых не было показано различий в безопасности и эффективности инсулина глужизина при анализе подгрупп, выделенных по расовой принадлежности и полу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В инсулине глужизине замещение аминокислоты аспарагин человеческого инсулина в позиции В3 на лизин и лизина в позиции В29 на глутаминовую кислоту способствует более быстрой абсорбции.

Абсорбция и биодоступность. Фармакокинетические кривые концентрация—время у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2 продемонстрировали, что абсорбция инсулина глужизина по сравнению с растворимым человеческим инсулином была приблизительно

но в 2 раза быстрее с достижением до двух раз большей C_{max} .

В исследовании, проведенном у пациентов с сахарным диабетом типа 1, после п/к введения инсулина глужизина в дозе $0,15 \text{ ЕД/кг}$ T_{max} составляло 55 мин, и C_{max} в плазме крови составляла $(82 \pm 1,3) \mu\text{ЕД/мл}$ по сравнению с T_{max} составляющим 82 мин, и C_{max} составляющей $(46 \pm 1,3) \mu\text{ЕД/мл}$, для растворимого человеческого инсулина. Среднее время пребывания в системном кровотоке у инсулина глужизина было короче (98 мин), чем у обычного человеческого инсулина (161 мин).

В исследовании у пациентов с сахарным диабетом типа 2 после п/к введения инсулина глужизина в дозе $0,2 \text{ ЕД/кг}$ C_{max} составляла $91 \mu\text{ЕД/мл}$ с межквартильной шириной от 78 до $104 \mu\text{ЕД/мл}$.

При п/к введении инсулина глужизина в переднюю брюшную стенку, бедро или плечо (область дельтовидной мышцы) абсорбция была более быстрой при введении в переднюю брюшную стенку по сравнению с введением препарата в бедро. Скорость абсорбции из области дельтовидной мышцы была промежуточной. Абсолютная биодоступность инсулина глужизина после п/к введения составляла приблизительно 70% (73 — из области передней брюшной стенки; 71 — из области дельтовидной мышцы; 68% — из области бедра) в разных местах введения была подобной и имела низкую вариабельность между разными пациентами.

Распределение и выведение. Распределение и выведение инсулина глужизина и растворимого человеческого инсулина после в/в введения являются подобными объемам распределения, составляющим 13 и 22 л, и $T_{1/2}$, составляющим 13 и 18 мин соответственно.

После п/к введения инсулин глужизин выводится быстрее, чем растворимый человеческий инсулин, с ка-

жущимся $T_{1/2}$, составляющим 42 мин, по сравнению с кажущимся $T_{1/2}$ растворимого человеческого инсулина, составляющим 86 мин. При перекрестном анализе исследований инсулина глужизина, как у здоровых лиц, так и у лиц с сахарным диабетом типа 1 и 2, кажущийся $T_{1/2}$ находился в диапазоне от 37 до 75 мин.

Специальные группы пациентов

Почечная недостаточность. В клиническом исследовании, проведенном у лиц без сахарного диабета с широким диапазоном функционального состояния почек (С1 креатинина >80 мл/мин, 30–50 мл/мин, <30 мл/мин), в целом быстрота наступления эффекта инсулина глужизина сохранялась. Однако потребность в инсулине при наличии почечной недостаточности может быть снижена.

Печеночная недостаточность. У пациентов с нарушениями функции печени фармакокинетические показатели не изучались.

Лица пожилого возраста. Имеются очень ограниченные данные по фармакокинетике инсулина глужизина у пожилых пациентов с сахарным диабетом.

Дети и подростки. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства инсулина глужизина были исследованы у детей (7–11 лет) и подростков (12–16 лет) с сахарным диабетом типа 1. В обеих возрастных группах инсулин глужизин быстро абсорбируется с T_{max} и C_{max} , подобными таковым у взрослых. Как и у взрослых, при введении непосредственно перед тестом с приемом пищи инсулин глужизин обеспечивает лучший контроль глюкозы крови после еды, чем растворимый человеческий инсулин. Повышение концентрации глюкозы в крови после еды ($AUC_{0-6 ч}$ — площадь под кривой концентрации глюкозы в крови — время от 0 до 6 ч) составляла 641 мг·ч·дл⁻¹ — для инсулина глужизина и

801 мг·ч·дл⁻¹ — для растворимого человеческого инсулина.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 6 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к инсулину глужизину или к какому-либо из компонентов препарата;
- гипогликемия.

С осторожностью следует применять у беременных.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. *Беременность.* Отсутствует достаточное количество информации по использованию инсулина глужизина у беременных женщин.

Репродуктивные исследования на животных не выявили каких-либо различий между инсулином глужизин и человеческим инсулином в отношении течения беременности, эмбрионального/фетального развития, родов и постнатального развития.

При назначении препарата Апидра® СолоСтар® беременным женщинам следует соблюдать осторожность. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Пациенткам с имевшимся до беременности или гестационным сахарным диабетом необходимо в течение всей беременности поддерживать оптимальный метаболический контроль. Во время I триместра беременности потребность в инсулине может уменьшаться, а во время II и III триместров она, как правило, может увеличиваться. Сразу же после родов потребность в инсулине быстро снижается.

Кормящим матерям может потребоваться коррекция доз инсулина и диеты.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *П/к*, незадолго (за 0–15 минут) до или вскоре после приема пищи.

Препарат Апидра® СолоСтар® должен использоваться в схемах лечения, включающих в себя или инсулин

средней продолжительности действия, или длительно действующий инсулин, или аналог инсулина длительного действия. Кроме этого, препарат Апидра® СолоСтар® может использоваться в сочетании с пероральными гипогликемическими средствами.

Режим дозирования препарата Апидра® СолоСтар® подбирается индивидуально.

Введение препарата

Препарат Апидра® СолоСтар® вводится или с помощью п/к инъекции, или путем непрерывной инфузии в подкожно-жировую клетчатку с помощью помповой системы.

П/к инъекции препарата Апидра® СолоСтар® следует производить в область передней брюшной стенки, плеча или бедра, а введение препарата путем непрерывной инфузии в подкожно-жировую клетчатку производится в области передней брюшной стенки. Места инъекций и места инфузий в вышеупомянутых областях (передняя брюшная стенка, бедро или плечо) должны чередоваться при каждом новом введении препарата. На скорость абсорбции и, соответственно, на начало и продолжительность действия могут влиять: место введения, физическая нагрузка и другие изменяющиеся условия. П/к введение в брюшную стенку обеспечивает несколько более быструю абсорбцию, чем введение в другие вышеуказанные участки тела (см. раздел «Фармакокинетика»).

Следует соблюдать меры предосторожности для исключения попадания препарата непосредственно в кровеносные сосуды. После введения препарата нельзя производить массаж области введения. Пациенты должны быть обучены правильной технике проведения инъекций.

Смешивание с инсулинами

Препарат Апидра® СолоСтар® не должен смешиваться ни с каким другим препаратом, кроме человеческого инсулина-изофана.

Помповое устройство для проведения непрерывной п/к инфузии

При использовании препарата Апидра® СолоСтар® с помповой системой для инфузии инсулина его нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Следует точно выполнять инструкции по правильному обращению с предварительно заполненными шприцами (см. раздел «Инструкции по использованию и обращению»).

Инструкция по использованию и обращению предварительно заполненной шприц-ручки СолоСтар®

Перед первым использованием шприц-ручку необходимо подержать при комнатной температуре 1–2 ч.

Перед использованием следует осмотреть картридж внутри шприц-ручки. Его следует использовать только в случае, если раствор прозрачен, бесцветен, не содержит видимых твердых частиц и по консистенции напоминает воду.

Пустые шприц-ручки СолоСтар® не должны использоваться повторно и подлежат уничтожению.

Для предотвращения инфицирования предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и не передаваться другому лицу.

Обращение со шприц-ручкой СолоСтар®

Перед использованием шприц-ручки СолоСтар® следует внимательно прочитать инструкцию по использованию.

Важная информация по использованию шприц-ручки СолоСтар®

Перед каждым использованием необходимо с осторожностью подсоединить новую иглу к шприц-ручке и провести тест на безопасность. Необходимо использовать только иглы, совместимые с СолоСтар®.

Необходимо принимать специальные меры предосторожности во избежание несчастных случаев, связанных с применением иглы, и возможностью переноса инфекции.

Ни в коем случае не использовать шприц-ручку СолоСтар® при ее повреждении или в том случае, если нет уверенности, что она будет работать надлежащим образом.

Всегда следует иметь в наличии запасную шприц-ручку СолоСтар® на случай потери или повреждения используемого экземпляра.

Инструкция по хранению

Если шприц-ручка СолоСтар® хранится в холодильнике, ее следует извлечь оттуда за 1–2 ч перед предполагаемой инъекцией, чтобы раствор принял комнатную температуру. Введение охлажденного инсулина является более болезненным.

Использованная шприц-ручка СолоСтар® должна подвергаться уничтожению.

Эксплуатация

Шприц-ручку СолоСтар® необходимо предохранять от пыли и грязи.

Внешнюю сторону шприц-ручки СолоСтар® можно очищать, протирая ее влажной тканью.

Не следует погружать в жидкость, промывать и смазывать шприц-ручку СолоСтар®, поскольку этим можно ее повредить.

Шприц-ручка СолоСтар® точно дозирует инсулин и безопасна в работе. Она также требует бережного обращения. Следует избегать ситуаций, при которых может произойти повреждение шприц-ручки СолоСтар®. Если есть подозрение, что экземпляр шприц-ручки СолоСтар® мог быть поврежден, необходимо использовать новую шприц-ручку.

Стадия 1. Контроль инсулина

Необходимо проверить этикетку на шприц-ручке СолоСтар® для того, чтобы убедиться, что он содержит соответствующий инсулин. После снятия колпачка шприца-ручки контролируют внешний вид содержащегося в ней инсулина: раствор инсулина должен быть прозрачен, бесцветен, не содержать видимых твердых частиц и по консистенции напоминать воду.

Стадия 2. Подсоединение иглы

Необходимо использовать только иглы, совместимые со шприц-ручкой СолоСтар®.

Для каждой последующей инъекции всегда применяют новую стерильную иглу. После удаления колпачка иглу необходимо осторожно установить на шприц-ручку.

Стадия 3. Испытание на безопасность

Перед введением каждой инъекции необходимо провести тест на безопасность и убедиться, что шприц-ручка и игла хорошо работают и пузырьки воздуха удалены.

Отмеряют дозу, равную 2 ЕД.

Наружный и внутренний колпачки иглы должны быть сняты.

Располагая шприц-ручку иглой вверх, осторожно постукивают по картриджу с инсулином пальцем таким образом, чтобы все пузырьки воздуха смещались по направлению к игле.

Нажимают (полностью) на кнопку введения инъекции.

Если инсулин появляется на кончике иглы, это означает, что шприц-ручка и игла работают правильно.

Если появления инсулина на кончике иглы не наблюдается, то стадия 3 повторяется до тех пор, пока инсулин не появится на кончике иглы.

Стадия 4. Выбор дозы

Доза может быть установлена с точностью до 1 ЕД, от минимальной дозы (1 ЕД) до максимальной (80 ЕД). Если необходимо ввести дозу, превышающую 80 ЕД, следует провести 2 или более инъекций.

Дозировочное окошко должно показывать «0» после завершения испытания на безопасность. После этого может быть установлена необходимая доза.

Стадия 5. Введение дозы

Пациент должен быть проинформирован о технике проведения инъекции медицинским работником.

Иглу необходимо ввести под кожу.

Кнопка введения инъекции должна быть нажата полностью. Она удерживается в этом положении в течение еще 10 с до момента извлечения иглы. Таким образом обеспечивается введение выбранной дозы инсулина полностью.

Стадия 6. Извлечение и выбрасывание иглы

Во всех случаях после каждой инъекции игла должна быть удалена и выброшена. Этим обеспечивается профилактика загрязнения и/или внесения инфекции, попадания воздуха в емкость для инсулина и утечки инсулина. При удалении и выбрасывании иглы должны быть осуществлены специальные меры предосторожности. Необходимо соблюдать рекомендованные меры безопасности для удаления и выбрасывания игл (например техника надевания колпачка одной рукой) для того, чтобы уменьшить риск несчастных случаев, связанных с применением иглы, а также предотвратить инфицирование.

После удаления иглы следует закрыть шприц-ручку СолоСтар® колпачком.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулинотерапии, может возникать в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем.

Следующие наблюдавшиеся в клинических исследованиях неблагоприятные реакции, связанные с введением препарата, перечислены ниже по системам органов и в порядке уменьшения частоты возникновения: очень часто — $>1/10$; часто — $>1/100$, $<1/10$; нечасто — $>1/1000$, $<1/100$; редко — $>1/10000$, $<1/1000$; очень редко — $<1/10000$.

Метаболические нарушения: очень часто — гипогликемия.

Симптомы развития гипогликемии обычно возникают внезапно. Однако обычно психоневрологическим нару-

шениям на фоне нейрогликопении (чувство усталости, необычная утомляемость или слабость, снижение способности к концентрации внимания, сонливость, зрительные расстройства, головная боль, тошнота, спутанность сознания или его потеря, судорожный синдром) предшествуют симптомы адренергической контррегуляции (активация симпатно-адреналовой системы в ответ на гипогликемию): чувство голода, раздражительность, нервное возбуждение или тремор, беспокойство, бледность кожных покровов, холодный пот, тахикардия, выраженное сердцебиение (чем быстрее развивается гипогликемия и чем она тяжелее, тем сильнее выражены симптомы адренергической контррегуляции).

Приступы тяжелой гипогликемии, особенно повторяющиеся, могут приводить к поражению нервной системы. Эпизоды длительной и выраженной гипогликемии могут угрожать жизни пациентов, т.к. при нарастании гипогликемии возможен даже смертельный исход.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — реакции в месте инъекций и местные реакции гиперчувствительности (гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции). Эти реакции обычно являются преходящими, и в норме при продолжении лечения они исчезают. Редко — липодистрофия.

В результате нарушения чередования мест введения инсулина в какой-либо из областей (введение препарата в одно и то же место) в месте введения возможно развитие липодистрофии.

Общие нарушения: нечасто — системные реакции гиперчувствительности. Системные реакции гиперчувствительности могут проявляться в виде крапивницы, чувства стесненности в груди, удушья, аллергического дерматита и зуда. Тяжелые случаи генерализованной аллергии, включая

анафилактические реакции, могут быть опасными для жизни.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Исследований по фармакокинетическому взаимодействию не проводилось. На основании имеющихся эмпирических знаний в отношении других подобных лекарственных препаратов возникновение клинически значимого фармакокинетического взаимодействия маловероятно. Некоторые вещества могут влиять на метаболизм глюкозы, что может потребовать коррекции доз инсулина глуталина и особенно тщательного контроля за лечением.

К веществам, способным увеличивать гипогликемическое действие инсулина и увеличивать предрасположенность к гипогликемии, относятся: пероральные гипогликемические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты и сульфаниламидные противомикробные средства.

К веществам, способным уменьшать гипогликемическое действие инсулина, относятся: ГКС, даназол, диазоксид, диуретики, изониазид, производные фенотиазина, соматропин, симпатомиметики (например эпинефрин (адреналин), салбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, эстрогены, прогестины (например в пероральных контрацептивных средствах), ингибиторы протеазы и антипсихотические лекарственные препараты (например оланзапин и клоzapин).

Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития или алкоголь могут или потенцировать, или ослаблять гипогликемическое действие инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию с последующей гипергликемией.

Кроме того, под влиянием таких препаратов с симпатолитической активностью, как бета-адреноблокаторы,

клонидин, гуанетидин и резерпин, симптомы рефлекторной адренергической активации могут быть менее выраженными или отсутствовать.

Указания по совместимости

В связи с отсутствием исследований по совместимости инсулин глуталин не следует смешивать с какими-либо другими препаратами, за исключением человеческого инсулина изофан.

При введении с помощью инфузионной помпы препарат Апидра® СолоСтар® не должен смешиваться с другими препаратами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при избытке дозы инсулина по отношению к потребности в нем, определяющей потреблением пищи и энергозатратами, может развиваться гипогликемия. Отсутствуют специальные данные относительно передозировки инсулина глуталина. Однако при его передозировке возможно развитие гипогликемии в легкой или тяжелой форме.

Лечение: эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих сахар. Поэтому рекомендуется, чтобы пациенты с сахарным диабетом постоянно имели при себе кусочки сахара, конфеты, печенье или сладкий фруктовый сок.

Эпизоды тяжелой гипогликемии, во время которых пациент теряет сознание, могут быть купированы внутримышечным или п/к введением 0,5–1 мг глюкагона, которое производится лицом, получившим соответствующие инструкции, или в/в введением декстрозы (глюкозы) медицинским работником. Если пациент не реагирует на введение глюкагона в течение 10–15 мин, необходимо также ввести декстрозу в/в.

После восстановления сознания рекомендуется давать пациенту углеводы внутрь для предотвращения повторения гипогликемии.

После введения глюкагона для установления причины тяжелой гипогли-

кемии и предотвращения развития других подобных эпизодов пациент должен наблюдаться в стационаре.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перевод пациента на новый тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением, т.к. может потребоваться изменение дозировки вследствие изменения концентрации инсулина, торговой марки (производителя), типа инсулина (растворимый, инсулин-изофан и т.д.), вида инсулина (животного происхождения) и/или способа производства. Кроме того, может потребоваться коррекция сопутствующей пероральной гипогликемической терапии. Использование неадекватных доз инсулина или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом типа 1, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза — состояний, которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия. Время, через которое развивается гипогликемия, зависит от скорости наступления эффекта используемых инсулинов и в связи с этим может изменяться при изменении схемы лечения. К условиям, которые могут изменить или сделать менее выраженными предвестники развития гипогликемии, относятся: длительное существование сахарного диабета, интенсификация инсулинотерапии, наличие диабетической нейропатии, прием некоторых лекарственных препаратов, таких как бета-адреноблокаторы, или перевод пациента с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин.

Коррекция доз инсулина может также потребоваться в случае, если пациенты увеличивают физическую активность или изменяют свой обычный распорядок приема пищи. Физическая нагрузка, выполненная непосредственно после еды, может увеличить риск развития гипогликемии.

По сравнению с растворимым человеческим инсулином после инъекции быстро действующих аналогов инсулина, гипогликемия может развиваться раньше.

Некомпенсированные гипогликемическая или гипергликемическая реакция могут привести к потере сознания, развитию комы или смертельному исходу.

Потребность в инсулине может изменяться при заболеваниях или эмоциональных перегрузках.

Срок годности препарата в одноразовой шприц-ручке Апидра® СолоСтар® после первого использования — 4 нед. Рекомендуется отмечать на этикетке дату первого введения препарата.

Шприц-ручку Апидра® СолоСтар® нельзя охлаждать перед использованием (инъекция охлажденного раствора является более болезненной). После начала использования одноразовые шприц-ручки Апидра® СолоСтар® следует хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте, защищая от воздействия света.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения. В картриджах по 3 мл из прозрачного бесцветного стекла (тип I), вмонтированных в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®; в пачке картонной 5 шприц-ручек.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

АТЕРОКЛЕФИТ®

Эвалар ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Экстракт для приема внутрь жидкий для получения 1000 мл препарата используют

активный компонент:

клевера трава..... 500 г

вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый) 40% — до-



экстр. жидк. для приема внутрь,
бут. темн. стекл. 100 мл,
пач. картон. 1
Атероклефит®

статочное количество для получения 1000 мл препарата

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Экстракт: жидкость от светло- до темно-коричневого цвета со специфическим запахом. При хранении допускается появление осадка.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Атероклефит® представляет собой жидкий экстракт из травы клевера красного, полученный путем двойной экстракции сырья 40% этанолом. Согласно результатам проведенных доклинических исследований, жидкий экстракт травы клевера красного обладает умеренным гиполипидемическим действием: способствует снижению концентрации общего холестерина, концентрации ЛПНП и повышению концентрации ЛПВП.

Механизм действия жидкого экстракта травы клевера красного связан с перераспределением холестерина из ЛПНП в ЛПВП, в составе которых холестерин быстрее метаболизируется и выводится из организма. Жидкий экстракт травы клевера красного также способствует снижению интенсивности перекисного окисления липидов, в результате чего уменьшается

перекисная модификация липопротеидов и нормализуется проницаемость сосудистой стенки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Данные отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ. Гиперлипидемия IIa типа по Фредериксону, слабовыраженная.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- черепно-мозговая травма;
- заболевания головного мозга;
- заболевания печени;
- выраженные нарушения функции почек;
- алкоголизм;
- возраст до 18 лет.

С осторожностью: нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести.

Лицам, имеющим хронические заболевания, перед применением препарата обязательно проконсультироваться с врачом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь, по 1 ч.ложке препарата, предварительно разведенного в 1/3 стакана воды, 3 раза в день за 30 мин до приема пищи. Курс лечения — 3–6 мес. Проведение повторного курса лечения возможно по рекомендации врача.

Перед назначением препарата пациент должен быть переведен на гиполипидемическую диету, которую необходимо соблюдать в течение всего периода терапии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции (кожный зуд, сыпь), а также тошнота, головная боль, ощущение горечи во рту.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В настоящее время нет данных о взаимодействии препарата Атероклефит® при совместном применении его с другими лекарственными препаратами, в частности гипوليлипидемическими препаратами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При применении препарата в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, возможно появление симптомов алкогольной интоксикации.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Содержание этанола в препарате составляет не менее 35%. Разовая доза препарата (1 ч.ложка) содержит 1,58 г абсолютного спирта, максимальная суточная доза (3 ч.ложки) содержит 4,74 г абсолютного спирта.

В период терапии препаратом Атероклефит® необходим контроль активности печеночных трансаминаз, КФК, контроль функции почек.

Женщины детородного возраста при применении препарата должны использовать надежные методы контрацепции.

Не следует превышать указанную суточную дозу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами. В период лечения препаратом Атероклефит® необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Экстракт для приема внутрь жидкий. По 30, 50 или 100 мл в бутылках из коричневого или оранжевого стекла для ЛС, укупоренных крышками навинчиваемыми с уплотняющим элементом и контролем первого вскрытия. Каждую бутылку помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

BALSAMED БАЛЬЗАМ ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА ЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ СТОП (BALSAMED)

BALSAMED INTENSIV БАЛЬЗАМ ДЛЯ ИНТЕНСИВНОГО ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА ЗА СУХОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ СТОП (BALSAMED INTENSIV)

esparma GmbH (Германия)



бальзам д/стоп,
туба 40 г, пач. картон. 1
Бальзамед

Общее описание

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Бальзамед

Бальзам для ухода за ко-

жей стоп. 1 губа

активные и вспомогательные вещества: вода; мочевины; цетилстеариновый спирт; децилолеат; пантенол (провитамин В₅); токоферола ацетат (витамин Е); глицерин; молочная кислота; масло авокадо; натрия цетилстеарилсульфат; масло жожоба; тримета-



бальзам д/стоп,
туба 40 г, пач. картон. 1
Бальзамед интенсив

мол; масляный раствор витамина А; метилпарабен; пропилпарабен

Бальзамед интенсив

Бальзам для ухода за кожей стоп. 1 туба

активные и вспомогательные вещества: вода; мочевины; децилолеат; пантенол (провитамин В₅); токоферола ацетат (витамин Е); глицерин; Дегимульт[®] PGPH; линолевая кислота (витамин F); сульфат магния; стеарат цинка; масло авокадо; масло жожоба; масляный раствор витамина А; метилпарабен; пропилпарабен

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. *Метаболическое, гидратирующее, смягчающее.*

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Содержит сбалансированный состав жизненно важных витаминов, увлажняющих компонентов и смягчающих растительных масел. Витамин А способствует развитию здоровой кожи, защищает от чрезмерного ороговения и повышает ее сопротивляемость к инфекциям; витамин Е связывает свободные радикалы, защищает клетки кожи от

метаболических повреждений; витамин F повышает эластичность кожи, регулирует содержание в ней влаги; провитамин В₅ ускоряет заживление мелких ран, улучшает водный баланс; мочевины увеличивает поглощение воды ороговевшими участками кожи и повышает ее проницаемость для витаминов; масло авокадо и масло жожоба смягчают и увлажняют кожу. Обеспечивает коже стоп достаточное увлажнение и питание, предотвращает образование натертостей и мозолей, появление шелушения, покраснения и раздражения на коже стоп.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. Бальзамед — для ежедневного основного ухода за сухой чувствительной кожей стоп. Бальзамед интенсив — для ежедневного интенсивного ухода за сухой чувствительной кожей стоп, особенно у больных диабетом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Наружно.*

Бальзамед

Ежедневно наносят легкими массирующими движениями на кожу стоп.

Бальзамед интенсив

Несколько раз в течение дня и обязательно на ночь наносят легкими массирующими движениями на кожу стоп, особенно на участки, подвергающиеся давлению и трению.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Не выявлены.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

Нельзя наносить на поврежденную кожу и открытые раны. Следует избегать попадания в глаза и на слизистые оболочки. Не рекомендуется применять грудным детям и детям младшего возраста.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед применением бальзама следует вымыть ноги теплой водой (t не более 37°C) в течение не более 5 мин, используя только мягкое туалетное мыло и мочалку из махровой ткани (использование щеток исключается), затем сразу вы-

тереть ноги и межпальцевые пространства насухо.

ФОРМА ВЫПУСКА. Бальзам для ухода за кожей стоп. По 40 г в алюминиевых тубах, запаянных алюминиевой фольгой и закрытых пластиковыми колпачками. Каждую тубу помещают в картонную пачку.

Бенфотиамин* + Пиридоксин*

✎ Синонимы

Мильгамма® композитум:
драже (Wörwag Pharma GmbH
& Co. KG) 390

БЕТАДИН® (BETADINE®)

Повидон-йод 528

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



р-р д/местн. и наружн. прим. 10%,
фл.-кап. ПЭ 120 мл, пач. картон. 1

Бетадин®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

✱ Раствор для местного и наружного применения 100 мл
активное вещество:

повидон-йод 10 г

вспомогательные вещества: гли-
церол — 1 г; ноноксиол 9 — 0,25

г; лимонная кислота безводная — 0,071 г; динатрия гидрофосфат — 0,15 г; 10% раствор натрия гидроксида (м/о) для установления рН; вода очищенная — до 100 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор темно-коричневого цвета, не содержащий взвешенных или осажденных частиц.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Антисептическое и дезинфицирующее средство. Высвобождаясь из комплекса с ПВП, при контакте с кожей и слизистыми, йод образует с белками бактерий йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов. Оказывает быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (за исключением *M. tuberculosis*). Эффективен в отношении грибов, вирусов, простейших.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При местном применении почти не происходит абсорбции йода.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика раневых инфекций в хирургии, травматологии, комбустиологии, стоматологии;
- лечение бактериальных, грибковых и вирусных инфекций кожи, профилактика суперинфекции в дерматологической практике;
- обработка пролежней, трофических язв, диабетической стопы;
- дезинфекция кожи и слизистых при подготовке к оперативным вмешательствам, инвазивным исследованиям (в т.ч. пункции, биопсии, инъекции);
- дезинфекция кожи вокруг дренажей, катетеров, зондов;
- дезинфекция полости рта при стоматологических операциях;
- дезинфекция родовых путей, при проведении малых гинекологических операций (в т.ч. искусственное прерывание беременности, введение внутриматочной спирали (ВМС), коагуляция эрозии и полипа).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата;
- нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз) — см. «Особые указания»;
- аденома щитовидной железы;
- герпетический дерматит Дюринга;
- одновременное применение радиоактивного йода;
- недоношенные и новорожденные дети.

С осторожностью: беременность и период кормления грудью, хроническая почечная недостаточность.

Применение Бетадина® не рекомендуется с 3-го мес беременности и во время лактации. При необходимости в этих случаях лечение возможно под индивидуальным медицинским контролем.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Для обработки кожи и слизистых оболочек применяют в неразбавленном виде для смазывания, промывания или в качестве влажного компресса. Для применения в дренажных системах 10% раствор разбавляют от 10 до 100 раз. Раствор приготавливают непосредственно перед применением, разбавленные растворы не хранят.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При частом применении на большой площади раневой поверхности и слизистых оболочках может произойти системная абсорбция йода, что может отразиться на тестах функциональной активности щитовидной железы.

Реакции повышенной чувствительности к препарату, возможно проявление аллергической реакции (гиперемия, жжение, зуд, отек, боль), что требует отмены препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Несовместим с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, особенно

содержащими щелочи, ферменты и ртуть.

В присутствии крови бактерицидное действие может уменьшаться, однако при увеличении концентрации раствора бактерицидная активность может быть увеличена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При нарушениях функции щитовидной железы применение препарата возможно только под строгим наблюдением врача.

Применение препарата у новорожденных детей возможно только в случае необходимости, после исследования функции щитовидной железы.

Следует соблюдать осторожность при регулярном применении на поврежденной коже у больных с хронической почечной недостаточностью.

Необходимо следить за тем, чтобы под больным не оставался избыток раствора. Не нагревать перед употреблением.

В месте применения образуется окрашенная пленка, сохраняющаяся до высвобождения всего количества активного йода, что означает прекращение действия препарата.

Окраска на коже и тканях легко смывается водой.

Не использовать при укусах насекомых, домашних и диких животных.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для местного и наружного применения. По 30, 120 и 1000 мл препарата во флаконе из ПЭ зеленого цвета, снабженном капельницей из бесцветного ПЭ и навинчивающейся пробкой из белого пропилена с контролем первого вскрытия. Флаконы по 30 и 120 мл упакованы в картонную пачку. На флакон по 1000 мл наклеивается две этикетки и прикрепляется инструкция, флакон в картонную пачку не вкладывается.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БИВАЛОС® (BIVALOS®)**Стронция ранелат** 573*Les Laboratoires Servier (Франция)***ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
И СОСТАВ****Порошок для приготовления
суспензии для приема
внутрь** 1 саше*активное вещество:*стронция ранелат гид-
рат 2632 мг(в пересчете на стронция ранелат
безводный — 2000 мг)*вспомогательные вещества:* ас-
партам — 20 мг; мальтодекстрин
— 400 мг; маннитол — 948 мг**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Порошок от белого до
бледно-желтого цвета.При растворении порошка в воде об-
разуется непрозрачная суспензия бе-
лого цвета.**ФАРМАКОДИНАМИКА.** *Остеопороз**Механизм действия.* В исследованиях
in vitro стронция ранелат стимулирует
образование кости в культуре кост-

ной ткани, а также стимулирует репликацию предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре костных клеток; уменьшает резорбцию костной ткани путем подавления дифференцировки остеокластов, а также их резорбтивной активности. В результате действия препарата баланс между образованием и разрушением костной ткани изменяется в сторону процессов образования кости.

Активность стронция ранелата изучалась в экспериментах с использованием различных доклинических моделей. В частности, в экспериментах на интактных крысах применение стронция ранелата приводило к увеличению трабекулярной массы кости, числа трабекул и их толщины, в результате чего улучшались механические свойства кости.

В костной ткани человека и экспериментальных животных, которым назначался препарат, стронция ранелат в основном абсорбировался на поверхности кристаллов гидроксиапатита и лишь в незначительной степени замещал кальций в этих кристаллах в новообразованной костной ткани. Стронция ранелат не изменяет характеристики кристаллов костной ткани. По данным биопсии гребня подвздошной кости, проведенной после терапии стронция ранелатом в дозе 2 г/сут длительно до 60 мес в клинических исследованиях, неблагоприятное влияние на качество костной ткани или минерализацию установлено не было.

Комбинированные эффекты распределения стронция в костной ткани (см. «Фармакокинетика») и повышенного поглощения рентгеновских лучей стронцием по сравнению с кальцием приводят к повышению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), которая измеряется методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии. Полученные к настоящему моменту данные указывают на то, что эти факторы обуславливают примерно 50%

прироста показателя МПКТ через 3 года лечения препаратом Бивалос® в дозе 2 г/сут. Эту особенность следует учитывать при интерпретации изменения показателя МПКТ в ходе лечения препаратом Бивалос®.

В исследованиях, подтвердивших способность препарата Бивалос® уменьшать риск переломов, измеренное среднее значение МПКТ возрастало в группе пациентов, получавших препарат Бивалос®, по сравнению с исходным значением — для поясничных позвонков приблизительно на 4% в год, а для шейки бедренной кости на 2% в год; через 3 года увеличение показателя МПКТ составило 13–15% и 5–6% соответственно, по данным различных исследований.

Начиная с третьего месяца терапии и в течение 3 лет наблюдения отмечалось повышение показателей биохимических маркеров образования костной ткани (костной фракции ЦФ и С-терминального пропептида проколлагена I типа) и снижение показателей маркеров резорбции костной ткани (поперечносвязанных С-терминального и N-терминального телопептидов в моче) по сравнению с плацебо.

Для стронция ранелата вторичным эффектом по отношению к основным фармакологическим свойствам является незначительное уменьшение сывороточных концентраций кальция и паратиреоидного гормона, а также повышение концентрации фосфора в крови и активности общей ЦФ, что, однако, не сопровождается какими-либо клиническими эффектами.

Факторами риска постменопаузного остеопороза являются сниженная костная масса, сниженная МПКТ, раннее наступление менопаузы, курение в анамнезе и семейная отягощенность по остеопорозу.

Одним из наиболее клинически значимых осложнений остеопороза является развитие переломов, при этом риск возникновения переломов воз-

растает при увеличении числа факторов риска.

Лечение постменопаузного остеопороза. В ходе исследований с участием более 6,5 тыс. женщин в постменопаузе с документально подтвержденным остеопорозом изучалось действие препарата Бивалос® на предотвращение переломов.

Было показано, что применение препарата Бивалос® уменьшало относительный риск возникновения новых переломов позвонков на 41% через 3 года терапии. Данный эффект становился достоверным начиная с первого года терапии. Относительный риск переломов позвонков, сопровождавшихся клиническими проявлениями (определялись как переломы с развитием болевого синдрома и/или уменьшением роста пациентки не менее чем на 1 см), снижался на 38%. Также терапия препаратом Бивалос® по сравнению с плацебо достоверно снижала число пациенток, рост которых уменьшился на 1 см и более. Благоприятное влияние препарата Бивалос® по сравнению с плацебо было продемонстрировано и при оценке качества жизни с помощью специальной шкалы *QUALIOST*® и общего восприятия состояния здоровья по общей шкале *SF-36*.

Подтверждена эффективность применения препарата Бивалос® в отношении снижения риска возникновения новых переломов позвонков, в т.ч. и у пациенток, не имевших в анамнезе переломов, связанных с остеопорозом.

При ретроспективном анализе было показано, что у пациенток с отсутствием в анамнезе переломов и показателем МПКТ поясничных позвонков и/или шейки бедренной кости, свидетельствовавшим об остеопении, применение препарата Бивалос® в течение 3 лет уменьшало риск первого перелома позвонков на 72%.

В группе пациенток с высоким риском переломов (значение Т-критерия

индекса МПКТ шейки бедренной кости в пределах ≤ 3 СО) в возрасте старше 74 лет прием препарата Бивалос® в течение 3 лет уменьшал риск переломов бедренной кости на 36% по сравнению с группой пациенток, получавших плацебо.

Лечение остеопороза у мужчин. Эффективность применения препарата Бивалос® для лечения остеопороза у мужчин была продемонстрирована в ходе 2-летнего клинического исследования с участием 243 пациентов с высоким риском возникновения переломов (средний возраст пациентов составил 72,7 года, среднее значение Т-балла показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника — 2,6; 28% с переломами позвонков в анамнезе). В ходе исследования пациенты получали кальций (1000 мг/сут) и витамин D (800 МЕ/сут).

Статистически значимое увеличение показателя МПКТ отмечалось через 6 мес после начала терапии (по сравнению с плацебо).

Через 12 мес терапии препаратом Бивалос® показано статистически значимое увеличение среднего показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника (основной критерий эффективности 5,32%; $p < 0,001$), сходные значения отмечались в ходе исследований по изучению действия препарата Бивалос® на предотвращение переломов у женщин в постменопаузе.

Статистически значимое увеличение показателя МПКТ шейки бедренной кости и индекса МПКТ бедренной кости ($p < 0,001$) отмечалось через 12 мес после начала терапии препаратом Бивалос®.

Остеоартроз

Механизм действия. В исследованиях *in vitro* стронция ранелат стимулирует образование хрящевого матрикса, воздействуя на хондроциты человека (как нормальные, так и пораженные остеоартрозом), и замедляет резорбцию хрящевой ткани без стимуляции

резорбции хряща; оказывает положительный эффект на патофизиологию остеоартроза за счет ингибирования синтеза ключевых факторов резорбции в остеобластах субхондральной кости; *in vivo* продемонстрировано, что стронция ранелат подавляет развитие макроповреждений мышечлов бедра и верхней суставной большеберцовой кости, а также уменьшает выраженность синовита и склероза субхондральной кости. Полученные результаты демонстрируют положительное воздействие стронция ранелата как на суставной хрящ, так и на субхондральную кость.

В клинических исследованиях на фоне приема стронция ранелата отмечено значимое снижение показателей биохимических маркеров деградации хряща (мочевые С-терминальные тепепептиды коллагена II типа СТХ II) по сравнению с плацебо.

Лечение остеоартроза. У мужчин и женщин с клиническим первичным остеоартрозом коленного сустава продемонстрировано превосходство терапии стронция ранелатом в дозе 1 и 2 г/сут по сравнению с плацебо в замедлении прогрессирования остеоартроза коленного сустава за 3-летний период лечения.

В исследовании *SEKOLA* принимали участие 1683 пациента (средний возраст составил 63 года, 70% пациентов составили женщины, средний индекс массы тела 29,9 кг/м²).

Продemonстрировано достоверное замедление сужения суставной щели за 3 года на фоне приема стронция ранелата в дозе 2 г/сут по сравнению с результатом, полученным в группе плацебо (среднее значение сужения суставной щели — основной критерий эффективности). Значение сужения суставной щели в группе пациентов, получавших стронция ранелат 2 г/сут, было на 26% меньше по сравнению с группой плацебо. Прием стронция ранелата в дозировке 2 г/сут в течение 3 лет обеспечивает 1 год защи-

ты от дальнейшей потери хрящевой ткани (подтверждено рентгенологически). Эффективность лечения подтверждена с первого года терапии.

Доля пациентов с клинически значимым прогрессированием поражения хряща была достоверно меньше на 23% в группе пациентов, получавших стронция ранелат 2 г/сут, по сравнению с группой плацебо ($p=0,012$).

Относительный риск рентгенографического прогрессирования остеоартроза коленного сустава (определенного как сужение суставной щели $\geq 0,5$ мм) и недостаточное уменьшение болевого синдрома в коленном суставе ($<20\%$ по шкале WOMAC) (индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера) были достоверно ниже на 44% ($p=0,008$) в группе пациентов, получавших стронция ранелат в дозе 2 г/сут.

Отмеченное замедление сужения суставной щели коленного сустава на фоне приема стронция ранелата в дозе 2 г/сут сопряжено с улучшением симптомов остеоартроза.

На фоне приема стронция ранелата отмечено уменьшение болевого синдрома и улучшение всех показателей по шкале WOMAC по сравнению с плацебо ($p=0,071$). Было продемонстрировано достоверное улучшение по субшкале боли WOMAC в группе пациентов, получавших стронция ранелат 2 г/сут.

В соответствии с результатами исследования, полученными у пациентов с остеоартрозом коленного сустава, у пациентов с диагностированным сопутствующим остеоартрозом тазобедренного сустава улучшение структуры коленного сустава и его функции на фоне приема стронция ранелата сопровождалось уменьшением болей в тазобедренном суставе, вызванных остеоартрозом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В составе лекарственной формулы стронция ранелата содержится два атома стабили-

ного стронция и одна молекула ранеловой кислоты (органическая часть, благодаря которой достигаются требуемые значения молекулярной массы, обеспечиваются благоприятные фармакокинетические свойства и хорошая переносимость ЛС). Фармакокинетика стронция и ранеловой кислоты оценивалась в группе здоровых молодых мужчин и здоровых женщин в постменопаузе, а также во время длительного применения препарата в группе женщин с остеопорозом в постменопаузе, включая женщин пожилого возраста.

Абсорбция, распределение и связывание ранеловой кислоты с белками плазмы являются достаточно низкими, что обусловлено высокой полярностью молекулы.

Ранеловая кислота не кумулирует и не проявляет метаболической активности в организме животных и человека.

Абсорбированная ранеловая кислота быстро и в неизменном виде выводится из организма человека почками.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность стронция после перорального приема 2 г стронция ранелата составляет около 25% (19–27%). $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 3–5 ч после разового приема 2 г препарата. C_{ss} достигается через 2 нед терапии. Прием стронция ранелата вместе с пищей, пищевыми добавками и препаратами кальция уменьшает биодоступность стронция примерно на 60–70% по сравнению с уровнем биодоступности при употреблении препарата через 3 ч после еды. Принимая во внимание относительно медленную абсорбцию стронция, следует избегать приема пищи, препаратов и пищевых добавок кальция как до, так и после приема препарата Бивалос®. Препараты и пищевые добавки витамина D не оказывают какое-либо влияние на абсорбцию стронция.

Распределение

V_d стронция — примерно 1 л/кг. Связывание стронция с белками плазмы человека низкое (25%), при этом стронций характеризуется высоким сродством к костной ткани. Измерение концентрации стронция в биоптатах подвздошной кости больных, получавших стронция ранелат в дозе 2 г/сут на протяжении длительного времени (до 60 мес), свидетельствует о том, что концентрация стронция в костной ткани достигает плато примерно через 3 года терапии. Данные по элиминации стронция из костной ткани после прекращения терапии отсутствуют.

Биотрансформация

Представляя собой двухвалентный катион, стронций не метаболизируется в организме человека. Стронция ранелат не подавляет ферменты системы цитохрома P450.

Элиминация

Элиминация стронция является временной и дозозависимой. Эффективный $T_{1/2}$ стронция — примерно 60 ч. Стронций выделяется почками и через ЖКТ. Плазменный клиренс стронция — примерно 12 мл/мин (CV 22%), а почечный клиренс — примерно 7 мл/мин (CV 28%).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста. Данные по фармакокинетике в этой целевой популяции свидетельствуют об отсутствии связи между возрастом и определяемым клиренсом стронция.

Пациенты с почечной недостаточностью. У больных с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени (Cl креатинина 30–70 мл/мин) клиренс стронция уменьшается по мере снижения Cl креатинина (примерно на 30% при значениях Cl креатинина в диапазоне от 30 до 70 мл/мин), что приводит к возрастанию плазменной концентрации стронция. В клинических исследованиях у 85% больных Cl креатинина составлял от

30 до 70 мл/мин и у 6% — <30 мл/мин на момент включения, при этом среднее значение Cl креатинина составляло около 50 мл/мин. Таким образом, коррекция дозы препарата у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью не требуется. Данные по фармакокинетике препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин) отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Данные по фармакокинетике препарата у больных с печеночной недостаточностью отсутствуют. Тем не менее, учитывая фармакокинетические свойства стронция, можно предполагать, что они не изменяются у этой группы пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с целью снижения риска переломов позвонков и бедренной кости (в т.ч. перелома шейки бедра);
- лечение остеопороза у мужчин с целью снижения риска переломов;
- лечение остеоартроза коленного и тазобедренного суставов с целью замедления прогрессирования разрушения хряща.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная гиперчувствительность к стронция ранелату и/или любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по применению);
- пациенты с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) или с эпизодами ВТЭ в анамнезе, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии;
- постоянная или временная иммобилизация (например при соблюдении строгого постельного режима в послеоперационном периоде или по иной причине).

С осторожностью: пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (Cl

креатинина <30 мл/мин); пациенты с повышенным риском развития ВТЭ.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат Бивалос® предназначен для лечения женщин только в постменопаузном периоде.

Клинические данные по применению стронция ранелата в период беременности отсутствуют.

Не отмечалось воздействия препарата Бивалос® на репродуктивную функцию в исследованиях на животных. В экспериментах на животных назначение стронция ранелата в высоких дозах в период беременности приводило к развитию обратимых костных деформаций у потомства.

В случае возникновения беременности на фоне приема препарата Бивалос® лечение должно быть немедленно прекращено.

Стронций выделяется с грудным молоком. Препарат Бивалос® не должен назначаться женщинам, кормящим грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Рекомендуемая доза — 2 г/сут (содержимое одного саше). В связи с хроническим характером заболевания, препарат Бивалос® предполагается принимать в течение длительного времени.

Препарат рекомендуется принимать перед сном. Можно принять горизонтальное положение сразу после приема препарата.

Препарат Бивалос® следует принимать в виде суспензии, для получения которой порошок из саше необходимо размешать в 1/3–1 стакане воды и перемешать до равномерного распределения порошка в воде.

Несмотря на то что исследования продемонстрировали стабильность стронция ранелата в виде суспензии на протяжении 24 ч, суспензию рекомендуется употреблять внутрь сразу же после приготовления.

В связи с тем, что пища, препараты и пищевые добавки кальция, молоко и молочные продукты могут снижать абсорбцию стронция ранелата, необходимо принимать препарат в промежутках между приемами пищи, предпочтительно перед сном, как минимум через 2 ч после еды, употребления молока, молочных продуктов, пищевых добавок или препаратов кальция (см. «Взаимодействие» и «Фармакокинетика»).

Пациентам с остеопорозом, принимающим Бивалос®, необходимо дополнительно назначать препараты и/или пищевые добавки кальция и витамина D при недостаточном поступлении этих веществ с пищей.

Применение у пациентов пожилого возраста. Установлена эффективность и безопасность применения препарата Бивалос® у пациентов широкой возрастной группы. Коррекция дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

Применение при почечной недостаточности. У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (С1 креатинина 30–70 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется (см. «Фармакокинетика»). Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина <30 мл/мин) препарат Бивалос® следует назначать с осторожностью (см. «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Применение при печеночной недостаточности. Поскольку стронция ранелат не метаболизируется в организме, коррекция дозы препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Применение у детей и подростков. Эффективность и безопасность применения препарата Бивалос® у детей и подростков не изучалась, в связи с чем назначать данный препарат пациентам данной возрастной группы не рекомендуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Безопасность применения препарата Бивалос® изучалась в клинических исследованиях с участием приблизительно 10000 пациентов.

Остеопороз

Безопасность препарата подтверждена в ходе проведения исследования с участием женщин с постменопаузным остеопорозом, длительно принимавших (продолжительность лечения достигала 60 мес) стронция ранелат в дозе 2 г/сут, средний возраст пациенток на момент включения в исследование составлял 75 лет, 23% пациенток были в возрасте от 80 до 100 лет. Достоверных различий по характеру нежелательных явлений в группах пациенток моложе и старше 80 лет на момент включения в исследование отмечено не было.

Общая частота побочных реакций при назначении стронция ранелата достоверно не отличалась от таковой в группе пациенток, получавших плацебо, при этом побочные реакции препарата, как правило, были легкими и кратковременными. Наиболее частыми побочными явлениями были тошнота и диарея, которые в основном отмечались в начале терапии, и впоследствии частота этих побочных реакций достоверно не различалась в группах, получавших плацебо и стронция ранелат.

В клинических исследованиях было показано, что ежегодная частота развития венозных тромбозмболических осложнений в группе пациентов, получавших стронция ранелат, составила 0,7 % в течение 5 лет наблюдения при относительном риске 1,4 (95% ДИ 1,0; 2,0) по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Остеоартроз

Безопасность стронция ранелата подтверждена в ходе проведения клинического исследования с участием пациентов с первичным клиническим остеоартрозом коленного сустава, длительно принимавших (продолжитель-

ность лечения составила 36 мес) стронция ранелат в дозе 1 или 2 г/сут. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составлял 63 года, 40% пациентов были в возрасте старше 65 лет. Показано, что профиль безопасности препарата у пациентов с остеоартрозом аналогичен профилю безопасности препарата, отмеченному у пациентов с остеопорозом.

Далее приводится список побочных реакций, отмеченных в клинических исследованиях, связь которых с приемом стронция ранелата, по меньшей мере, нельзя исключить. Частота представлена по сравнению с группой плацебо в виде следующей градации: очень часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$); крайне редко ($<1/10000$) и неустановленной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, нарушение сознания, потеря памяти; нечасто — судороги.

Со стороны кровеносной системы: часто — ВТЭ.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, диарея, неоформленный стул.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — дерматит, экзема; редко — DRESS-синдром (см. «Особые указания»); очень редко — тяжелые реакции гиперчувствительности, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (см. «Особые указания»).

Лабораторные показатели: часто — транзиторные острые подъемы концентрации мышечной фракции КФК, более чем в 3 раза превышавшие ВГН, отмечались с частотой 1,4 и 0,6% в группах пациентов, получавших стронция ранелат и плацебо соответственно. В большинстве случаев концентрация КФК самостоятельно возвращалась к норме при продолжении лечения препаратом Бивалос® без изменения терапии.

При постмаркетинговом применении препарата были отмечены следующие побочные эффекты.

Со стороны ЖКТ: неуставленной частоты — рвота; боль в животе; поражение слизистой оболочки полости рта, в т.ч. стоматит и изъязвление слизистой оболочки полости рта, метеоризм, запор, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Со стороны кожи и подкожных тканей: неуставленной частоты — кожные реакции гиперчувствительности, в т.ч. сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек (см. «Особые указания»); алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: неуставленной частоты — мышечный спазм, миалгия, боль в костях, артралгия и боль в конечностях.

Психические расстройства: неуставленной частоты — спутанность сознания, бессонница.

Со стороны гепатобилиарной системы: неуставленной частоты — повышение активности печеночных трансаминаз (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности), гепатит.

Общие расстройства и симптомы: неуставленной частоты — периферические отеки, гипертермия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности).

Со стороны органов дыхания: неуставленной частоты — гиперреактивность бронхов.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: неуставленной частоты — недостаточность костного мозга, эозинофилия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности), лимфаденопатия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Пищевые продукты, в частности молоко и молочные продукты, а также ЛС и пищевые добавки, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность

стронция ранелата примерно на 60–70%. В этой связи прием стронция ранелата и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 ч (см. «Фармакокинетика»).

Исследование клинического взаимодействия *in vivo* показало, что назначение гидроксидов алюминия и магния как за 2 ч до приема, так и одновременно с приемом стронция ранелата, вызывает незначительное уменьшение абсорбции стронция ранелата (уменьшение AUC на 20–25%), в то время как при назначении антацидного препарата через 2 ч после приема стронция ранелата уровень абсорбции практически не изменяется. Таким образом, антацидные препараты предпочтительно принимать не ранее чем через 2 ч после приема стронция ранелата. Однако на практике данная схема приема лекарств неудобна, поскольку стронция ранелат рекомендуется принимать перед сном. В связи с этим допускается одновременный прием антацидных препаратов и стронция ранелата.

Поскольку молекулярные комплексы, содержащие двухвалентные катионы, взаимодействуют на уровне ЖКТ с антибиотиками тетрациклинового и хинолонового рядов, одновременное применение стронция ранелата и указанных препаратов приводит к снижению абсорбции этих антибиотиков. В связи с этим не рекомендуется одновременно принимать указанные ЛС. С целью предотвращения подобного взаимодействия, при назначении антибиотиков из группы тетрациклинов или хинолонов лечение стронция ранелатом следует приостановить.

При комбинированном назначении стронция ранелата с пищевыми добавками или препаратами витамина D какое-либо взаимодействие установлено не было.

Не отмечено клинически значимое взаимодействие или повышение уровня стронция ранелата в крови при со-

четанном применении стронция ранелата со следующими ЛС: НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту), анилиды (например парацетамол), блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов и ингибиторы протонной помпы, диуретики, сердечные гликозиды (в т.ч. дигоксин), органические нитраты и другие вазодилататоры, применяемые при заболеваниях сердца, БКК, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, селективные бета₂-адреномиметики, пероральные антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, статины, фибраты и производные бензодиазепина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При изучении применения стронция ранелата в дозе 4 г/сут в течение 25 дней в группе здоровых женщин в постменопаузе была продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

В случаях передозировки препарата в ходе клинических исследований (до 4 г/сут при максимальной продолжительности 147 сут) клинические значимых побочных явлений не отмечалось.

Лечение: с целью уменьшения абсорбции активного вещества в ЖКТ рекомендуется прием молока или антацидных препаратов.

В случае значительного превышения рекомендуемой дозы необходимо вызвать рвоту для удаления неабсорбированного активного вещества.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с хронической почечной недостаточностью рекомендуется контролировать функцию почек. При развитии тяжелой почечной недостаточности вопрос о продолжении лечения препаратом Бивалос® должен решаться в индивидуальном порядке.

Пациенты с ВТЭ. В клинических исследованиях было отмечено увеличение частоты развития ВТЭ, в т.ч. тромбоэмболии легочной артерии (см. «Побочные действия»). Причина

этого явления на данный момент не установлена.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с повышенным риском развития ВТЭ. При лечении пациентов старше 80 лет при повышении риска развития ВТЭ врачу рекомендуется провести повторную оценку необходимости продолжения лечения препаратом Бивалос®.

При лечении больных из группы риска ВТЭ или больных с возможным повышением риска ВТЭ особое внимание должно уделяться выявлению возможных симптомов этого осложнения, а также проведению его адекватной профилактики. Следует иметь в виду, что риск венозного тромбоза повышен у пациентов, находящихся на постельном режиме и/или при подготовке к хирургической операции. При появлении симптомов ВТЭ лечение препаратом Бивалос® должно быть немедленно прекращено.

Кожные реакции. На фоне применения препарата Бивалос® были отмечены случаи развития тяжелых, жизнеугрожающих кожных реакций (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (*DRESS*-синдром)).

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах проявления кожных реакций. Максимальный риск развития синдрома Стивенса-Джонсона отмечался в течение первых недель лечения, время от начала приема препарата Бивалос® до развития *DRESS*-синдрома, как правило, составляло 3–6 нед.

В случае выявления признаков или симптомов синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (например распространяющаяся кожная сыпь, часто — с волдырями, или поражение слизистых оболочек), или *DRESS*-синдрома (сыпь, лихорадка, эозинофилия и системные симпто-

мы, такие как аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, интерстициальное заболевание легких) применение препарата Бивалос® должно быть немедленно прекращено.

Лучшие результаты в лечении описанных кожных реакций достигаются при ранней диагностике и немедленном прекращении применения любого вызывающего подозрения лекарственного препарата.

В большинстве случаев DRESS-синдром разрешался после отмены препарата и начала терапии ГКС. Процесс разрешения этого побочного эффекта мог быть длительным. Отмечались случаи рецидива DRESS-синдрома при отмене ГКС.

Пациентам, прекратившим прием препарата Бивалос® из-за развития реакций гиперчувствительности, не следует возобновлять терапию препаратом Бивалос®.

Лабораторные тесты. Стронций влияет на результаты колориметрических методов оценки содержания кальция в крови и моче. В этой связи, для более точной оценки концентраций кальция в крови и моче, должны использоваться такие методы, как атомная эмиссионная спектроскопия с индукционно-связанной плазмой или атомная абсорбционная спектроскопия.

Вспомогательные ингредиенты. Наличие в препарате Бивалос® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией (редко встречающееся нарушение обмена веществ).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работу, требующую повышенной скорости психофизических реакций. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, содержащий 2 г стронция ранелата (безводной субстанции).

По 2 г порошка стронция ранелата в саше (бумага/ПЭ/алюминий/ПЭ). По 7, 14, 28, 56, 84 или 100 саше с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

БИЛОБИЛ® (BILOVIL®)

Гинкго двулопастного листьев экстракт 200

KRKA (Словения)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

♦ Капсулы 1 капс.

активное вещество:

гинкго двулопастного листьев экстракт сухой*, стандартизованный (с содержанием флавоновых гликозидов 24%, терпеновых лактонов 6%)..... 40 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; тальк; кремния диоксид коллоидный безводный; магния

стеарат; декстроза жидкая (декстроза, олиго- и полисахариды) *состав твердой желатиновой капсулы (корпус и крышечка):* титана диоксид (E171); индиготин (E132); краситель азорубин (E122); краситель железа оксид красный (E172); краситель железа оксид черный (E172); желатин * Гинкго двулопастного листьев экстракт сухой из гинкго двулопастного листьев (*Ginkgo biloba L.*, семейства гинкговые (*Ginkgoaceae*), *folium*)

Соотношение количества растительного сырья к количеству исходного экстракта: 35 — 67:1

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Желатиновые капсулы размером №4, корпус и крышечка — сиренево-коричневого цвета, непрозрачные.

Содержимое капсулы — порошок желтовато-коричневого цвета с частицами более темного цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Билобил® содержит биологически активные вещества экстракта листьев гинкго билоба (флавоновые гликозиды, терпеновые лактоны), которые способствуют укреплению и повышению эластичности сосудистой стенки, улучшают реологические свойства крови; вследствие чего улучшается микроциркуляция, снабжение мозга и периферических тканей кислородом и глюкозой. Препарат нормализует обмен веществ в клетках, повышает устойчивость к гипоксии, препятствует агрегации эритроцитов, тормозит фактор активации тромбоцитов. Оказывает дозозависимое регулирующее влияние на сосудистую систему, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, регулирует кровенаполнение сосудов.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат назначают лицам с возрастными нарушениями мозгового кровообращения, сопро-

вождающимися следующими состояниями:

- расстройство внимания и/или памяти, нарушение интеллектуальных способностей;
- чувство тревоги, страха;
- головокружение, шум в ушах, нарушения сна.

Назначается также в случаях нарушения кровообращения нижних конечностей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- пониженная свертываемость крови;
- эрозивный гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Билобил® не рекомендуется принимать в период беременности и грудного вскармливания в связи с отсутствием достаточного количества клинических данных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, по 1 капс. 3 раза в день. Капсулы следует проглатывать, запивая небольшим количеством воды. Первые признаки улучшения обычно появляются через 1 мес. Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В редких случаях возможны: кожные аллергические реакции (покраснение, кожная сыпь, отечность, зуд), диспепсия, головная боль, головокружение, бессонница, снижение свертываемости крови.

Имеются сообщения о возникновении (при длительном применении препарата гинкго билоба) кровотечений у пациентов, одновременно при-

нимавших средства, снижающие свертываемость крови.

В случае возникновения каких-либо нежелательных явлений прием препарата следует прекратить и обратиться к лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат не следует применять пациентам, систематически применяющим ацетилсалициловую кислоту, варфарин, тиазидные диуретики, трициклические антидепрессанты, противосудорожные препараты, гентамицин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата Билобил® не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При часто возникающих ощущениях головокружения и шума в ушах необходимо проконсультироваться с врачом.

При внезапном ухудшении или потере слуха следует немедленно обратиться к врачу.

В состав препарата входит лактоза, в связи с чем его не рекомендуется назначать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы, либо при врожденной лактазной недостаточности.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 40 мг. По 10 капс. в блистере (контурной ячейковой упаковке) из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 или 6 блистеров (контурных ячейковых упаковок) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ (BILOVIL® FORTE)

Гинкго двулопастного листьев экстракт 200

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

★Капсулы 1 капс.

активное вещество:

гинкго двулопастного листьев экстракт сухой стандартизированный* 80 мг (в 100 мг экстракта содержится 19,2 мг суммы флавоновых гликозидов и 4,8 мг суммы терпеновых лактонов (гинкголиды и билобалиды))

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; тальк; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат

состав оболочки капсулы: титана диоксид (E171); краситель «солнечный закат» желтый (E110); краситель пунцовый (Понсо 4R) (E124); краситель бриллиантовый черный (E151); краситель синий патентованный (E131); метилпарагидроксибензоат; пропилпарагидроксибензоат; желатин

* Гинкго двулопастного листьев экстракт сухой из гинкго двулопастного листьев (*Ginkgo biloba* L., семейства гинкговые (*Ginkgoaceae*), *folium*)



Соотношение количества растительного сырья к количеству исходного экстракта: 35 — 67:1

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Желатиновые капсулы размером №2, корпус и крышечка — розового цвета, непрозрачные.

Содержимое капсулы — порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с частицами более темного цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Билобил® форте содержит биологически активные вещества экстракта листьев гинкго билоба (флавоновые гликозиды, терпеновые лактоны), которые способствуют укреплению и повышению эластичности сосудистой стенки, улучшают реологические свойства крови; вследствие чего улучшается микроциркуляция, снабжение мозга и периферических тканей кислородом и глюкозой. Препарат нормализует обмен веществ в клетках, повышает устойчивость к гипоксии, препятствует агрегации эритроцитов, тормозит фактор активации тромбоцитов. Оказывает дозозависимое регулирующее влияние на сосудистую систему, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, регулирует кровенаполнение сосудов.

ПОКАЗАНИЯ

- дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии (развивающаяся вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы, в пожилом возрасте), сопровождающаяся: снижением внимания, ослаблением памяти, снижением интеллектуальных способностей, страхом, тревогой, нарушением сна;
- нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей), синдром Рейно;
- нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипакузия);
- старческая дегенерация желтого пятна;
- диабетическая ретинопатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- пониженная свертываемость крови;
- эрозивный гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Билобил® форте не рекомендуется принимать в период беременности и грудного вскармливания в связи с отсутствием достаточного количества клинических данных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по 1 капс. 2 раза в день. Капсулы следует проглатывать, запивая небольшим количеством воды.

Первые признаки улучшения обычно появляются через 1 мес. Курс лечения — не менее 3 мес. Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны кожные аллергические реакции (покраснение кожи, припухлость, кожный зуд), нарушения функции ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), головная боль, нарушение слуха, бессонница, головокружение, снижение свертываемости крови.

В случае возникновения каких-либо нежелательных явлений прием препарата следует прекратить и обратиться к лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат не следует применять пациентам, систематически применяющим ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты (в т.ч. варфарин). Одновременный прием с этими препаратами может по-

высится риск кровотечений вследствие удлинения времени свертываемости.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата Билобил® форте не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При часто возникающих ощущениях головокружения и шума в ушах необходимо проконсультироваться с врачом.

При внезапном ухудшении или потере слуха следует немедленно обратиться к врачу.

Капсулы Билобил форте содержат лактозу, в связи с чем их не рекомендуется назначать пациентам с галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы, дефиците лактозы Лаппа.

В очень редких случаях азокрасители (Е110, Е124 и Е151) могут спровоцировать развитие бронхоспазма.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 80 мг. По 10 капсул. в блистере (контурной ячейковой упаковке) из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 или 6 блистеров (контурных ячейковых упаковок) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Бусерелин* (Buserelin*)

Синонимы

Бусерелин ФСинтез: спрей наз. доз. (Ф-Синтез ЗАО)..... 138
Бусерелин-лонг ФС: лиоф. д/сусп. для в/м введ. пролонг. (Ф-Синтез ЗАО)..... 141

БУСЕРЕЛИН ФСИНТЕЗ

Бусерелин* 138

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Спрей для назального применения дозированный 1 доза
бусерелина ацетат 157,5 мкг
в пересчете на бусерелин — 150 мкг

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид — 7,5 мкг; вода для инъекций — до 75 мкл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бусерелин — синтетический аналог эндогенного ГнРГ. Конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза и вызывает кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. Дальнейшее применение лечебных доз препарата (в среднем через 12–14 дней) приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза и снижает выделение ЛГ и ФСГ. В результате наблюдается подавление синтеза половых гормонов в яичниках и снижение концентрации эстрадиола (Е2) в плазме крови до постклимактерических значений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При интраназальном применении бусерелин полностью всасывается через слизистую оболочку носа. $T_{1/2}$ составляет около 3 ч.



спрей наз. доз. 150 мкг/доза, 187 доз,
фл. темн. стекл. 17,5 мл
[с пробк.-помп. доз.], пач. картон. 1
Бусерелин ФСинтез

В незначительных количествах препарат выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ. Гормонозависимая патология репродуктивной системы, обусловленная абсолютной или относительной гиперэстрогенией:

- эндометриоз (пред- и послеоперационный периоды);
- миома матки;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- лечение бесплодия (при проведении программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- лактация.

С осторожностью при таких заболеваниях, как:

- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- депрессия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Интраназально*, после очищения носовых ходов. Разовая доза препарата при полном нажатии помпы составляет 150 мкг.

Со стеклянного флакона с препаратом снять пластмассовую навинчивающуюся крышку (при этом должен быть щелчок контроля первого вскрытия) и навинтить дозирующую пластмассовую пробку-помпу. Придерживая пальцами широкий ободок пробки-помпы, снять защитный колпачок. Направить флакон с раствором вертикально вверх и 3–5 раз резко нажать на ободок для пробного выпуска раствора в воздух (это необходимо для заполнения распылительной головки лекарственной смесью). Препарат готов к применению.

При лечении эндометриоза, миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия рекомендуемая суточная

доза препарата Бусерелин ФСинтез — 900 мкг/сут.

Суточную дозу препарата вводят равными порциями по одному впрыскиванию (150 мкг) в каждую ноздрию 3 раза в день через равные промежутки времени (8 ч) утром, днем и вечером. Лечение бусерелином следует начинать в 1-й или 2-й дни менструального цикла, введение препарата — непрерывное на протяжении всего курса лечения. Курс лечения — 4–6 мес.

При лечении бесплодия методом ЭКО рекомендуемая суточная доза препарата Бусерелин ФСинтез — 600 мкг. Препарат вводится по одному впрыскиванию (150 мкг) в одну ноздрию 4 раза в сутки через равные промежутки времени, с середины лютеиновой фазы менструального цикла (с 21–24-го дня цикла) до дня введения овуляторной дозы ХГ. На этом фоне при достижении блокады синтеза эстрадиола со 2–5-го дня менструально-подобного кровотечения по стандартным схемам осуществляется стимуляция препаратами гонадотропинов.

При выраженной блокаде репродуктивной системы и слабом ответе яичников на стимуляцию овуляции препаратами гонадотропинов суточную дозу препарата Бусерелин ФСинтез следует уменьшить до 2 впрыскиваний в день или увеличивать дозу гонадотропинов.

Повторный курс лечения проводится только по назначению врача и после медицинского обследования под динамическим контролем гормонального профиля и ультразвуковым мониторингом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* крапивница, гиперемия кожи, кожный зуд, очень редко — анафилактический шок, ангионевротический отек.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, частая смена настроения, нарушение сна, нервозность, усталость, снижение памяти и спо-

способности к концентрации внимания, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, повышение АД (у больных с артериальной гипертензией).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, запор, нарушение аппетита, жажда.

Прочие: боли внизу живота, сухость влагалища, снижение либидо; редко — менструальноподобное кровотечение (как правило, в течение первых недель лечения); в единичных случаях — носовые кровотечения; тромбоэмболия легочной артерии; отеки в области лодыжек и стоп; боль в спине, суставах.

Со стороны лабораторных показателей: снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия; изменения в липидном спектре; увеличение активности сывороточных трансаминаз, гипербилирубинемия; тромбоцитопения или лейкопения.

Местные реакции: раздражение слизистой оболочки носа, сухость и боль в носу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение препарата Бусерелин ФСинтез с препаратами, содержащими половые гормоны (например в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

При сахарном диабете типа 1 и 2 Бусерелин ФСинтез может снижать эффективность гипогликемических средств.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. До начала лечения Бусерелином ФСинтез рекомендуется исключить беременность и прекратить прием гормональных контрацептивов, однако в течение первых двух месяцев применения препарата необходимо применять другие (негормональные) методы контрацепции.

В период лечения препаратом пациентки с какой-либо формой депрессии должны находиться под наблюдением врача.

Применение препарата Бусерелин ФСинтез перед хирургическим лечением при эндометриозе уменьшает размеры патологических очагов, их кровоснабжение, воспалительные проявления и, следовательно, сокращает время операции, а послеоперационная терапия улучшает результаты, снижая частоту послеоперационных рецидивов и уменьшая образование спаек.

Повторный курс лечения следует начинать только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска.

Индукцию овуляции следует проводить под строгим медицинским наблюдением.

В начальной стадии лечения препаратом возможно развитие кисты яичника. У пациенток, пользующихся контактными линзами, возможно появление признаков раздражения глаз.

Учитывая интраназальный способ применения, возможно раздражение слизистой оболочки носа, иногда — носовое кровотечение. Препарат можно применять при рините, однако перед его применением следует очистить носовые ходы.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациенткам при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Во флаконах темного стекла по 17,5 мл (номинальное количество доз — не менее 187), в комплекте с пластмассовой пробкой-помпой; в пачке картонной 1 комплект.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ ФС**Бусерелин*** 138

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)



лиоф. д/сусп. для в/м введ.
 пролонг. 3,75 мг, фл. темн. стекл.
 [с р-лем, шпр. разов., игл. д/ин.,
 игл. д/р-ля, салф. спирт.,
 нож.амп.], уп. контурн. яч. 1
 пач. картон. 1

Бусерелин-лонг ФС**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ**

**Леофилизат для приго-
 товления суспензии для
 внутримышечного введе-
 ния пролонгированного
 действия** 1 фл.

бусерелина ацетат 3,93 мг
 в пересчете на бусерелин — 3,75 мг
вспомогательные вещества: dI-мо-
 лочной и гликолевой кислот сопо-
 лимер — 200 мг; d-маннитол — 85
 мг; кармеллоза натрия — 30 мг; по-
 лисорбат-80 — 2 мг
растворитель: маннит, раствор
 0,8% (в 1 мл: d-маннитол — 8,0 мг;
 вода для инъекций — до 1,0 мл)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. *Активное вещество:* лео-
 филизированный порошок (ломкий
 леофилизат) или уплотненная в таб-
 летку пористая масса белого или бело-
 го со слабым желтоватым оттенком
 цвета.

Растворитель: прозрачная бесцвет-
 ная жидкость.

Восстановленная суспензия: при при-
 бавлении растворителя и взбалтыва-
 нии образуется гомогенная суспен-
 зия белого или белого со слабым жел-
 товатым оттенком цвета; при стоянии
 суспензия осаждается, но легко ре-
 суспендируется при встряхивании;
 суспензия должна свободно прохо-
 дить в шприц через иглу № 0840.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтети-
 ческий аналог эндогенного ГнРГ. Бу-
 серелин конкурентно связывается с
 рецепторами клеток передней доли
 гипофиза, вызывая кратковременное
 повышение уровня половых гормонов
 в плазме крови, в дальнейшем приво-
 дит к полной обратимой блокаде гона-
 дотропной функции гипофиза, инги-
 бируя, таким образом, выделение ЛГ и
 ФСГ. В результате наблюдается по-
 давление синтеза половых гормонов в
 гонадах, что проявляется снижением
 концентрации эстрадиола в плазме
 крови до постклимактерических зна-
 чений у женщин и снижением содер-
 жания тестостерона до посткастраци-
 онного уровня у мужчин. После пер-
 вого введения бусерелина к 21-му дню
 у мужчин концентрация тестостерона
 снижается до посткастрационного
 уровня (характерного для состояния
 орхидэктомии), т.е. вызывается фар-
 макологическая кастрация. А у жен-
 щин концентрация эстрадиола снижа-
 ется до уровня, соответствующего
 овариоэктомии или постменопаузе.

Концентрация тестостерона и эстра-
 диола сохраняется сниженной в тече-
 ние всего периода лечения, проводи-
 мого каждые 28 дней, что приводит к
 торможению роста и обратному раз-
 витию гормонозависимых опухолей.
 После прекращения лечения восста-
 навливается физиологическая секре-
 ция гормонов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Биодос-
 тупность высокая. C_{max} в плазме дости-
 гается примерно через 2–3 ч после в/м

Б

введения и сохраняется на уровне, достаточном для ингибирования синтеза гонадотропинов гипофизом не менее 4 нед.

ПОКАЗАНИЯ

- гормонозависимый рак предстательной железы;
- рак молочной железы;
- эндометриоз (пред- и послеоперационный периоды);
- миома матки;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- лечение бесплодия (при проведении программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/м.

При гормонозависимом раке предстательной железы Бусерелин-лонг ФС вводят в/м в дозе 3,75 мг (1 инъекция) каждые 4 нед.

При лечении эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия препарат вводят в дозе 3,75 мг в/м однократно каждые 4 нед. Лечение следует начинать в первые пять дней менструального цикла. Продолжительность лечения — 4–6 мес.

При лечении миомы матки Бусерелин-лонг ФС вводят в дозе 3,75 мг в/м однократно каждые 4 нед. Лечение следует начинать в первые пять дней менструального цикла. Длительность лечения перед операцией — 3 мес, в остальных случаях — 6 мес.

При лечении бесплодия методом ЭКО Бусерелин-лонг ФС вводят в дозе 3,75 мг (1 инъекция) в/м однократно в начале фолликулиновой (на 2-й день менструального цикла) или в

середине лютеиновой фазы (21–24-й дни) менструального цикла, предшествующей стимуляции. После блокады гипофизарной функции, подтвержденной снижением концентрации эстрогенов в сыворотке крови не менее чем на 50% от исходного уровня (обычно определяется через 12–15 дней после инъекции Бусерелин-лонг ФС), при отсутствии кист яичника (по данным УЗИ), толщине эндометрия не более 5 мм начинается стимуляция суперовуляции гонадотропными гормонами под ультразвуковым мониторингом и контролем уровня эстрадиола в сыворотке крови.

Правила приготовления суспензии и введения препарата

1. Препарат вводится только внутримышечно.
2. Суспензию для в/м инъекции готовят непосредственно перед введением с помощью прилагаемого растворителя.
3. Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.
4. Флакон с Бусерелин-лонг ФС следует держать строго вертикально. Легко постукивая по флакону, добиться, чтобы весь лиофилизат находился на дне флакона (рис. 1).



Рисунок 1. Правильное положение флакона с препаратом.

5. Вскрыть шприц, присоединить к нему иглу размером 1,2×50 мм для раствора растворителя.
6. Вскрыть ампулу с растворителем и набрать в шприц все содержимое ампулы, установить шприц на дозу 2 мл (рис. 2, 3, 4).

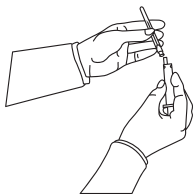


Рисунок 2. Вскрытие ампулы с растворителем.

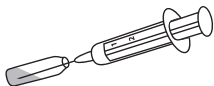


Рисунок 3. Порядок забора содержимого ампулы в шприц.



Рисунок 4. Правила установки требуемого количества жидкости в шприце.

7. Снять пластиковую крышечку с флакона, содержащего лиофилизат. Продезинфицировать резиновую пробку флакона спиртовым тампоном (рис. 5).



Рисунок 5. Подготовка и дезинфекция крышки флакона с препаратом.

8. Вставить иглу во флакон с лиофилизатом через центр резиновой пробки и осторожно ввести растворитель по внутренней стенке флакона, не касаясь иглой содержимого флакона. Вынуть шприц из флакона (рис. 6).

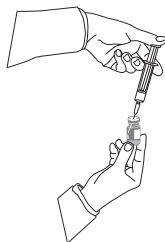


Рисунок 6. Введение растворителя во флакон с препаратом.

9. Флакон должен оставаться неподвижным до полного пропитывания растворителем лиофилизата и образования суспензии (примерно на 3–5 мин). После чего, не переворачивая флакон, проверить наличие сухого лиофилизата у стенок и дна флакона. При обнаружении сухих остатков лиофилизата оставить флакон до полного пропитывания (рис. 7).



Рисунок 7. Проверка наличия сухого остатка во флаконе.

10. После того как остатки сухого лиофилизата исчезли, содержимое флакона осторожно перемешать круговыми движениями в течение 30–60 с до образования однородной суспензии. Не переворачивать и не встряхивать флакон (рис. 8).



Рисунок 8. Приготовление однородной суспензии (медленное вращение флакона).

11. Быстро вставить иглу через резиновую пробку во флакон. Затем срез иглы опустить вниз и, наклонив флакон под углом 45° , медленно набрать в шприц суспензию полностью (рис. 9).

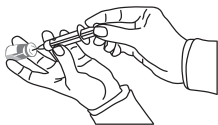


Рисунок 9. Порядок забора препарата в шприц.

12. Не переворачивать флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается (рис. 10).

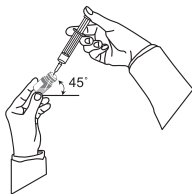


Рисунок 10. Правильное положение флакона при заборе препарата в шприц.

13. Сразу после набора раствора снять иглу. Заменить на иглу размером $0,8 \times 40$ мм, аккуратно перевернуть шприц и удалить из шприца воздух (рис. 11).



Рисунок 11. Методика удаления воздуха из шприца.

14. Суспензию Бусерелин-лонг ФС вводить немедленно после приготовления.

15. При помощи спиртового тампона продезинфицировать место инъекции. Ввести иглу глубоко в ягодичную мышцу, затем слегка оттянуть поршень шприца назад, чтобы убедиться в том, что нет повреждений сосуда. Ввести суспензию медленно, с постоянным нажимом на поршень шприца. При закупоривании иглы заменить ее другой иглой такого же диаметра.

16. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Аллергические реакции:* крапивница, гиперемия кожи, редко — ангионевротический отек.

Со стороны ЦНС: частая смена настроения, нарушение сна, депрессия, головная боль.

Со стороны костно-мышечной системы: при длительном применении — деминерализация костей с риском развития остеопороза.

У женщин — головная боль, депрессия, потливость и изменение либидо, сухость слизистой оболочки влагалища, боли внизу живота, редко — менструальноподобное кровотечение (в течение первых недель лечения).

У мужчин, при лечении рака предстательной железы — в течение первых 2–3 нед после первой инъекции бусерелин может вызывать обострение и прогрессирование основного заболевания (связано со стимулированием синтеза гонадотропинов и, соответственно, тестостерона), гинекомастию, возможны приливы крови к лицу, усиленное потоотделение и снижение потенции (редко требуется отмена терапии), проходящее повышение концентрации андрогенов в крови, задержка мочеиспускания, почечные отеки — отеки лица, век, ног; мышечная слабость в нижних конечностях. В начале лечения пациентов с раком

предстательной железы может возникнуть временное усиление боли в костях; в этом случае следует проводить симптоматическую терапию. Зафиксированы отдельные случаи развития непроходимости мочеточников и сдавления спинного мозга.

Прочие: в единичных случаях (причинно-следственная связь четко не установлена) — тромбоэмболия легочной артерии, диспепсические нарушения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение препарата Бусерелин-лонг ФС с препаратами, содержащими половые гормоны (например в режиме индукции овуляции), может способствовать возникновению синдрома гиперстимуляции яичников.

При одновременном применении Бусерелин-лонг ФС может снижать эффективность гипогликемических средств.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У женщин. Пациентки с какой-либо формой депрессии в период лечения препаратом должны находиться под тщательным наблюдением врача.

Индукцию овуляции следует проводить под строгим медицинским наблюдением.

В начальной стадии лечения препаратом возможно развитие кисты яичника. До начала лечения рекомендуется исключить беременность и прекратить прием гормональных контрацептивов, однако в течение первых двух месяцев применения препарата необходимо применять другие (негормональные) методы контрацепции.

После прекращения лечения функция яичников восстанавливается. Первая менструация возобновляется через 3 мес.

У мужчин. С целью эффективной профилактики возможных побочных

эффектов в первую фазу действия препарата необходимо применение антиандрогенов за 2 нед до первой инъекции Бусерелин-лонг ФС и на протяжении 2 нед после первой инъекции.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Во флаконах темного стекла по 10 мл (в комплекте с растворителем в ампулах нейтрального стекла по 2 мл, шприцем 5 мл, стерильными иглами 0,8×40 мм и 1,2×50 мм, спиртовыми салфетками); в упаковке контурной ячейковой 1 комплект; в пачке картонной 1 упаковка.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВАЗОМАГ (VAZOMAG)

Мельдоний* 373
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для инъекций 1 мл
активное вещество:

мельдония дигидрат 100 мг
вспомогательные вещества: вода для инъекций до 1 мл

5 мл раствора (1 ампула) содержит 500 мг мельдония дигидрата (500 мг/5 мл)

Капсулы 1 капс.
активное вещество:

мельдония дигидрат 250 мг
вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 18,125 мг; кремния диоксид коллоидный — 5,5 мг; кальция стеарат — 1,375 мг
состав капсулы: титана диоксид E171 — 2%; желатин — до 100%



ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Раствор для инъекций: прозрачная бесцветная жидкость.

Капсулы: твердые желатиновые капсулы №1 белого/белого цвета, содержащие порошок белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Мельдоний — структурный аналог гамма-бутиробетаина, подавляет гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина, что приводит к уменьшению транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий; препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот, производных ацилкарнитина и ацилкофермента А, предотвращая тем самым их негативное действие.

В условиях ишемии оптимизирует процессы доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиливается синтез гам-

ма-бутиробетаина, что приводит к повышению содержания оксида азота (II) и обуславливает эндотелийзависимую вазодилатацию. Механизм действия определяет многообразие фармакологических эффектов мельдония: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротективное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. При сердечной недостаточности повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае сосудистой и дистрофической патологии глазного дна. Характерно также тонизирующее действие на ЦНС, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервных систем при хроническом алкоголизме в период абстиненции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Раствор для инъекций

При в/в введении биодоступность — 100%. $C_{\max}$ в плазме достигается непосредственно после введения. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками.

Капсулы

После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность — 78%. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. $T_{1/2}$ при приеме

внутри зависит от дозы и составляет 3–6 ч.

ПОКАЗАНИЯ. *Раствор для инъекций*

- в комбинированной терапии при ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, стабильная стенокардия), хроническая сердечная недостаточность; кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда;
- в комбинированной терапии нарушений мозгового кровообращения (ишемический инсульт мозга, хронические нарушения кровообращения головного мозга);
- в комбинированной терапии сосудистой патологии глазного дна и сетчатки различной этиологии (геморетиналь и кровоизлияние в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетическая и гипертоническая ретинопатия);
- физические перегрузки, послеоперационный период для ускорения реабилитации;
- абстинентный алкогольный синдром (в комбинации со специфической терапией).

Капсулы

- в неврологии в комплексной терапии: ишемический инсульт, геморрагический инсульт в восстановительном периоде, преходящие нарушения мозгового кровообращения, хроническая недостаточность мозгового кровообращения;
- в кардиологии в комплексной терапии: ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность, дисгормональная кардиомиопатия;
- пониженная работоспособность; физическое перенапряжение, в т.ч. у спортсменов; послеоперационный период для ускорения реабилитации;
- абстинентный алкогольный синдром (в комбинации со специфической терапией).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока и опухолях головного мозга);
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: хронические заболевания печени и почек.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Раствор для инъекций*

В/в, в/м, парабульбарно, ретробульбарно, субконъюнктивально.

Ввиду возможного возбуждающего эффекта рекомендуется применять препарат в первой половине дня.

В комбинированной терапии при ИБС:

- нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда: в/в струйно по 500–1000 мг (1–2 ампулы) 1 раз в сутки в течение первых 3–4 дней, далее назначают внутрь по 250 мг 2 раза в сутки первые 3–4 дня, после чего 2 раза в неделю по 250 мг 3 раза в сутки. Курс лечения — 4–6 нед;
- стабильная стенокардия: в/в струйно по 500–1000 мг 1 раз в сутки в те-

В

капс. 250 мг, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 4

Вазомаг

чение 3–4 дней, после чего назначают внутрь 2 раза в неделю по 250 мг 3 раза в сутки. Курс лечения — 4–6 нед. *Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии):* в/в струйно по 500–1000 мг 1 раз в сутки или в/м по 500 мг 1–2 раза в сутки в течение 10–14 дней, после чего назначают внутрь по 500–1000 мг/сут. Курс лечения — 4–6 нед.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда (в составе комбинированной терапии): в/в струйно по 500–1000 мг 1 раз в сутки или в/м по 500 мг 1–2 раза в сутки в течение 10–14 дней, после чего назначают внутрь по 250 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — 12 дней. *Нарушения мозгового кровообращения (в составе комбинированной терапии):*

- ишемический инсульт — в/в по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, после чего назначают внутрь по 500 мг в сутки. Курс лечения — 2–3 нед;

- хронические нарушения мозгового кровообращения — в/м по 500 мг 1 раз в сутки, желателен в первой половине дня. Курс лечения — 2–3 нед.

Сосудистая патология глазного дна и сетчатки различной этиологии (гемофтальм и кровоизлияние в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей): ретробульбарно или субконъюнктивально вводят по 0,5 мл раствора для инъекций 100 мг/мл в течение 10 дней, при диабетической и гипертонической ретинопатии — ретробульбарно.

Физические перегрузки, послеоперационный период для ускорения реабилитации: в/в по 500–1000 мг 1 раз в сутки или в/м по 500 мг 1–2 раза в день. Курс лечения — 10–14 дней. При необходимости лечение можно повторять через 2–3 нед.

Абстинентный алкогольный синдром (в составе комбинированной специфической терапии): в/в по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Капсулы

Внутрь.

Нарушение мозгового кровообращения: в острой фазе цереброваскулярной патологии применяют инъекционную форму препарата в течение 10 дней, после чего назначают внутрь по 500 мг/сут. Курс лечения — 4–6 нед.

Хронические нарушения мозгового кровообращения: по 500 мг 1 раз в сутки, желателен в первой половине дня. Курс лечения — 4–6 нед. Повторные курсы — 2–3 раза в год.

В кардиологии в комплексной терапии: по 500–1000 мг/сут. Курс лечения — 4–6 нед.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда: по 250 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — 12 дней.

Умственные и физические перегрузки (в т.ч. у спортсменов): взрослым по 250 мг 4 раза в сутки. Курс лечения — 10–14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2–3 нед.

По 500–1000 мг 2 раза в сутки перед тренировкой, желателен в первой половине дня. Продолжительность курса в подготовительный период — 14–21 день, в период соревнований — 10–14 дней.

Абстинентный алкогольный синдром: по 500 мг 4 раза в сутки. Курс лечения — 7–10 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко — аллергические реакции (кожный зуд, высыпания, покраснение и отек лица), диспепсия, тахикардия, возбуждение, снижение АД, бессонница.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не применять одновременно с другими ЛС, содержащими мельдоний (риск усугубления побочных эффектов).

Усиливает действие коронародилатирующих и гипотензивных средств, сердечных гликозидов.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитрог-

лицерином, нифедипином, бета-адреноблокаторами, гипотензивными ЛС и периферическими вазодилаторами.

Можно сочетать с антиангинальными ЛС, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими ЛС, диуретиками, бронхолитиками.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не установлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применение во время беременности и кормления грудью противопоказано.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Отсутствуют данные о неблагоприятном влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для инъекций, 100 мг/мл. По 5 мл препарата в ампулах нейтрального стекла. По 10 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке в пачке из картона.

Капсулы, 250 мг. По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке. По 2, 4 контурных ячейковых упаковки в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Варденафил* (Vardenafil*)

 *Синонимы*

Левитра®: табл. дисперг. в полости рта (Bayer

Pharmaceuticals AG) 352

ВЕПРЕНА (VEPRENA)

Кальцитонин* 296

Натива ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Спрей для назального применения дозированный 1 доза

активное вещество:

кальцитонин 200 МЕ

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид — 9 мкг; натрия хлорид — 81 мкг; хлористоводородная кислота концентрированная — до pH 3,7±0,1; вода для инъекций — до 90 мкл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Синтетический кальцитонин лососа.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кальцитонин — гормон, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы, является антагонистом паратиреоидного гормона и совместно с ним участвует в регуляции обмена кальция в организме.

Структура всех кальцитонинов представлена одной цепью из 32 аминокислот и кольцом из 7 аминокислотных остатков на N-конце, последовательность которых не одинакова у разных видов. Кальцитонин лососа обладает более высоким сродством к рецепторам (по сравнению с кальци-



спрей наз. доз. 200 МЕ/доза,
14 доз, фл. с распыл. доз. устр.,
пач. картон. 1, 2

Вепрена

В

тонинами млекопитающих), его действие выражено в наибольшей степени как по силе, так и по продолжительности.

Кальцитонин лосося подавляет активность остеокластов за счет воздействия на специфические рецепторы, существенно снижает скорость обмена костной ткани до нормального уровня при состояниях с повышенной скоростью резорбции (при остеопорозе).

Кальцитонин обладает анальгетической активностью при болях костного происхождения, которая обусловлена непосредственным воздействием на ЦНС.

Уже после однократного применения препарата отмечается клинически значимая ответная реакция, которая проявляется повышением экскреции с мочой кальция, фосфора и натрия (за счет снижения их канальцевой реабсорбции) и снижением экскреции гидроксипролина.

По известным данным, при продолжительном применении кальцитонина достигается значительное и стойкое снижение уровня биохимических маркеров костного обмена, таких как сывороточные С-телопептиды и костные изоферменты ЩФ.

Применение препарата приводит к статистически значимому повышению минеральной плотности кости в поясничных позвонках, которое определяется уже на первом году лечения и сохраняется до 5 лет; обеспечивает поддержание минеральной плотности бедренной кости.

Применение препарата в дозе 200 МЕ/сут в комбинации с препаратами витамина D и кальция приводит к статистически и клинически значимому снижению риска развития новых переломов позвонков и снижению частоты множественных переломов позвонков.

Кальцитонин снижает желудочную секрецию и экзокринную функцию поджелудочной железы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Препарат быстро всасывается через слизистую оболочку носа, $C_{\max}$ в плазме достигается в течение первого часа (в среднем, около 10 мин). Биодоступность — 3–5%. При применении препарата в дозах, превышающих рекомендованные, повышается AUC, при этом биодоступность не увеличивается.

Определение концентрации кальцитонина лосося в плазме, как и концентраций других полипептидных гормонов, представляется малоценным, поскольку по уровню концентраций нельзя предсказать терапевтическую эффективность препарата. Активность препарата оценивают по клиническим показателям эффективности.

Кальцитонин лосося не проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм. $T_{1/2}$ составляет около 20 минут, при повторном применении кумуляции не отмечается.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение постменопаузного остеопороза;
- боли в костях, связанные с остеопорозом и/или остеопенией;
- болезнь Педжета (деформирующий остит);
- нейродистрофические заболевания (в т.ч. алгонейродистрофия, атрофия Зудека) различной этиологии, обусловленные различными predisposing факторами, в т.ч. такими как посттравматический остеопороз, рефлекторная дистрофия, плечелопаточный синдром, каузалгии, лекарственные нейротрофические нарушения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к синтетическому кальцитонину лосося или любому другому компоненту препарата;
- препарат не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Кальцитонин не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия, не проникает через плацентарный барьер, согласно экспериментальным данным.

Клинических данных по безопасности применения препарата в период беременности нет. В связи с этим препарат не следует применять у женщин в период беременности.

В период терапии препаратом рекомендуется отказаться от кормления грудью, т.к. неизвестно, проникает ли кальцитонин в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Интраназально, в один из носовых ходов.

Для лечения остеопороза: рекомендуемая доза — 200 МЕ/сут.

Одновременно с применением назального спрея рекомендуется назначение адекватных доз кальция и витамина D. Лечение следует проводить в течение длительного времени.

При болях в костях, связанных с остеолизом и/или остеопенией: суточная доза препарата составляет 200–400 МЕ ежедневно. Суточная доза, составляющая 200 МЕ, может быть введена за 1 раз. Более высокие дозы следует разделять на несколько введений. Дозу следует корректировать с учетом индивидуальных потребностей больного. Для достижения полного анальгетического эффекта может потребоваться несколько дней. При проведении длительной терапии начальную суточную дозу обычно уменьшают и/или увеличивают интервал между введениями.

Продолжительность лечения составляет минимум 3 мес, при необходимости она может быть больше. Суточную дозу следует корректировать с учетом индивидуальных потребностей больного.

Болезнь Педжета: суточная доза препарата — 200 МЕ. В некоторых случа-

ях в начале лечения может потребоваться доза 400 МЕ/сут, назначаемая в несколько введений.

При болезни Педжета продолжительность лечения должна составлять от нескольких месяцев до нескольких лет. На фоне лечения отмечается существенное снижение концентрации ЩФ в крови и экскреции гидроксипролина с мочой, иногда до нормальных значений. В отдельных случаях после начального снижения значения этих показателей, возможно их повышение. В этих случаях врач, руководствуясь клинической картиной, должен решить, следует ли отменять лечение и когда его можно возобновить. Через один или несколько месяцев после отмены лечения нарушения метаболизма костной ткани могут возникнуть вновь; в этом случае требуется проведение нового курса.

Нейродистрофические заболевания: в суточной дозе 200 МЕ, ежедневно в течение 2–4 нед. Возможно дополнительное назначение по 200 МЕ через день в течение 6 нед в зависимости от динамики состояния пациента.

Применение у пациентов пожилого возраста и отдельных групп пациентов

По известным данным, пациентам пожилого возраста и больным со снижением функции почек или печени нет необходимости изменять режим дозирования препарата.

Правила применения

1. Никогда не следует встряхивать флакон, т.к. это может привести к образованию пузырьков воздуха внутри флакона, что повлечет за собой неправильное дозирование препарата.

2. Необходимо снять защитный колпачок.

3. При первом применении, удерживая устройство одной или двумя руками строго вертикально, надавить на поршень 3 раза, что позволит воздуху выйти из трубочки. Это надо сделать только однажды для приведения устройства в рабочее состояние (рис.

1). Не следует беспокоиться, если вместе с воздухом произойдет разбрызгивание незначительного количества раствора (это предусмотрено и не влияет на последующее количество доз).

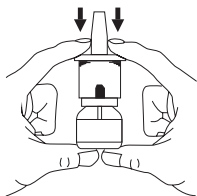


Рисунок 1. Методика приведения устройства в рабочее состояние.

4. Следует обратить внимание, что после каждого последовательного нажатия на поршень цвет окошка счетчика доз будет меняться от черного до зеленого. После четвертого нажатия окошко должно стать зеленого цвета, что означает готовность устройства к работе (рис. 2.1 и 2.2).

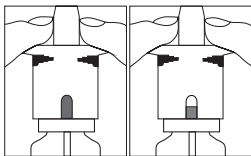


Рисунок 2.1. Изменение цвета окошка счетчика.

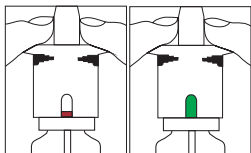


Рисунок 2.2 Изменение цвета окошка счетчика.

Методика использования назального спрея

1. Слегка наклонить голову вперед и вставить наконечник в носовой ход.

Убедиться, что наконечник располагается на одной линии с носовым ходом, что обеспечит более равномерное распределение раствора. Нажать на поршень **один раз**. Вынуть наконечник из носа и сделать несколько энергичных вдохов носом для предупреждения вытекания препарата (рис. 3).



Рисунок 3. Методика использования назального спрея.

Не следует прочищать нос сразу после применения препарата. Если врач назначил 2 введения за 1 прием, то второе введение следует сделать в другой носовой ход.

После использования наконечник следует аккуратно протереть чистой сухой тканью и надеть защитный колпачок на наконечник.

Проверка счетчика доз

1. Перед и после использования спрея следует проверять цифру в окошке счетчика доз.

2. После каждого использования назального спрея цифра в окошке будет меняться.

3. Если за один раз вводится 1 доза, то предыдущее значение увеличивается на 1.

4. Назальный спрей содержит 14 полных доз. Поскольку всегда предусмотрен остаток раствора во флаконе, то возможно получение еще двух дополнительных доз. Когда в окошке появится цифра 16 красного цвета, это будет означать, что лекарственный препарат закончился (рис. 4).

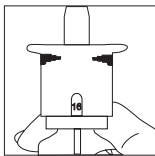


Рисунок 4. Проверка количества доз.

На дне флакона можно заметить очень незначительный остаток раствора; он не подлежит использованию, это предусмотрено.

Дополнительные предупреждения

1. Никогда не следует пытаться увеличить отверстие распылителя с помощью иглы или других острых предметов. Это приведет к полному нарушению работы устройства.
2. Не разбирать насос. При возникновении каких-либо сомнений, в работе устройства, необходимо проконсультироваться у специалиста в месте приобретения препарата.
3. Для обеспечения правильного отмеривания доз следует хранить и переносить флакон в вертикальном положении.
4. Не встряхивать флакон.
5. Избегать резких перепадов температуры.
6. Открытый флакон должен храниться при комнатной температуре. Он годен для применения максимум в течение 4 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Сообщалось о таких нежелательных эффектах как тошнота, рвота, головокружение, незначительные приливы крови к лицу, артралгии. Возможно развитие полиурии и озноба, которые обычно исчезают самостоятельно и лишь в отдельных случаях требуют временного снижения дозы препарата.

Частота развития нежелательных явлений, возможно связанных с применением препарата, оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко

($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), включая отдельные сообщения.

Со стороны иммунной системы: редко — гиперчувствительность; очень редко — анафилактические или анафилактоидные реакции, анафилактический шок.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение, .

Со стороны органов чувств: часто — вкусовые нарушения; иногда — зрительные нарушения.

Со стороны CCC: часто — приливы крови к лицу; иногда — артериальная гипертензия.

Со стороны дыхательной системы: очень часто — болезненность в носовой полости, застойные явления, отек слизистой носа, чихание, ринит, в т.ч. аллергический, сухость в полости носа, эритема слизистой носа, раздражение, неприятный запах, образование эскориаций в носовой полости; часто — носовые кровотечения, синусит, язвенный ринит, фарингит; иногда — кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, боль в животе, диарея; иногда — рвота.

Со стороны кожных покровов: редко — генерализованная сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — артралгии; иногда — боль в костях и мышцах.

Со стороны мочевыделительной системы: редко — полиурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — повышенная утомляемость; иногда — гриппоподобный синдром, отеки лица, периферические и генерализованные отеки, редко — озноб; реакции в месте введения препарата (зуд). Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном назначении кальцитонина и

препаратов лития может возникнуть необходимость в коррекции дозы последнего, т.к. возможно снижение плазменной концентрации лития.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* в отдельных случаях — тошнота, рвота, приливы крови к лицу, головокружение. Возможно развитие гипокальциемии с такими симптомами как парестезии, подергивание мышц.

Лечение: симптоматическое, при развитии гипокальциемии — введение кальция глюконата.

Имеются сообщения о применении кальцитонина в дозе до 1600 МЕ однократно и в дозе 800 МЕ/сут в течение 3 дней, при этом не было отмечено никаких серьезных нежелательных явлений.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Кальцитонин лосося — пептид, поэтому существует вероятность возникновения системных аллергических реакций. Имеются сообщения об аллергических реакциях, включая отдельные случаи анафилактического шока, которые имели место у больных, получавших кальцитонин в форме назального спрея.

При подозрении на повышенную чувствительность больного к кальцитонину лосося до начала лечения препаратом следует обратиться к врачу.

При длительной терапии возможно образование антител к кальцитонину, однако на клиническую эффективность это, как правило, не влияет.

У пациентов с болезнью Педжета, получающих длительную терапию, феномен привыкания может быть следствием насыщения мест связывания и очевидно не имеет отношения к образованию антител. Терапевтический эффект препарата восстанавливается после перерыва в лечении.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В настоящее время данные о возмож-

ном влиянии Вепрены на способность водить автомобиль и управлять механизмами отсутствуют. Тем не менее, учитывая, что применение препарата может привести к развитию таких побочных эффектов как головокружение, повышенная утомляемость и зрительные нарушения, рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Спрей назальный дозированный, 200 МЕ/доза.

По 2 мл (14 доз) препарата во флаконах из бесцветного стекла с навинчивающимся распыляющим дозирующим устройством. По 1 или 2 флакона в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ВИКТОЗА® (VICTOZA®)

Лираглутид 361*

Novo Nordisk (Дания)



*р-р для п/к введ. 6 мг/мл,
шпр.-ручк. 3 мл, пач. картон. 2*
Виктоза®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для подкожного

введения. 1 мл

активное вещество:

лираглутид..... 6 мг
(1 шприц-ручка (3 мл) содержит
лираглутида 18 мг)

вспомогательные вещества: на-
трия гидрофосфата дигидрат —
1,42 мг; пропиленгликоль — 14
мг; фенол — 5,5 мг; кислота хло-
ристоводородная/натрия гидро-
ксид — q.s. до достижения необ-
ходимого значения pH; вода для
инъекций — до 1 мл

**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ФОРМЫ.** Бесцветный или почти бес-
цветный прозрачный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Меха-
низм действия

Лираглутид представляет собой ана-
лог человеческого глюкагоноподобно-
го пептида-1 (ГПП-1), произведенный
методом биотехнологии рекомбинант-
ной ДНК с использованием штамма
Saccharomyces cerevisiae, имеющий 97%
гомологичности с человеческим
ГПП-1, который связывается и активи-
рует рецепторы ГПП-1 у человека. Ре-
цептор ГПП-1 служит мишенью для
нативного ГПП-1 — эндогенного гор-
мона инкретина, вызывающего стиму-
ляцию глюкозозависимой секреции
инсулина в бета-клетках поджелудоч-
ной железы. В отличие от нативного
ГПП-1, фармакокинетический и фар-
макодинамический профили лираглу-
тида позволяют вводить его пациентам
ежедневно 1 раз в сутки.

Профиль длительного действия ли-
раглутида при п/к инъекции обеспе-
чивается тремя механизмами: само-
ассоциацией, в результате которой
происходит замедленное всасывание
препарата; связыванием с альбуми-
ном и более высоким уровнем фер-
ментативной стабильности по отно-
шению к дипептидилпептидазе-4
(ДПП-4) и ферменту нейтральной
эндопептидазе (НЭП), за счет чего
обеспечивается длительный $T_{1/2}$ пре-
парата из плазмы. Действие лираглу-
тида осуществляется за счет взаимо-

действия со специфическими рецеп-
торами ГПП-1, в результате чего по-
вышается уровень цАМФ.

Под действием лираглутида происхо-
дит глюкозозависимая стимуляция
секреции инсулина и улучшение
функции бета-клеток поджелудоч-
ной железы. Одновременно лираглу-
тид подавляет излишне высокую
глюкозозависимую секрецию глюка-
гона. Таким образом, при повышении
концентрации глюкозы крови проис-
ходит стимуляция секреции инсули-
на и подавление секреции глюкагона.
С другой стороны, во время гипогли-
кемии лираглутид снижает секрецию
инсулина, но не подавляет секрецию
глюкагона. Механизм снижения
уровня гликемии включает также не-
большую задержку опорожнения же-
лудка. Лираглутид снижает массу
тела и уменьшает жировую ткань при
помощи механизмов, вызывающих
уменьшение чувства голода и сниже-
ние расхода энергии.

Исследования на эксперименталь-
ных животных моделях с предиабе-
том показали, что лираглутид замед-
ляет развитие сахарного диабета.
Диагностика *in vitro* показала, что ли-
раглутид является мощным факто-
ром специфической стимуляции про-
лиферации бета-клеток поджелудоч-
ной железы и предупреждает образо-
вание цитокинов и свободных жир-
ных кислот, индуцирующих гибель
бета-клеток (апоптоз). *In vivo* лира-
глутид повышает биосинтез инсулина
и увеличивает массу бета-клеток на
модели диабета у эксперименталь-
ных животных. Когда уровень глюко-
зы нормализуется, лираглутид пере-
стает наращивать массу бета-клеток
поджелудочной железы.

Лираглутид обладает длительным
24-часовым действием и улучшает
гликемический контроль путем сни-
жения концентрации глюкозы крови
натощак и после еды у пациентов с са-
харным диабетом типа 2.

Глюкозозависимая секреция инсулина. При возрастании концентрации глюкозы в крови лираглутид увеличивает секрецию инсулина. При применении поэтапной инфузии глюкозы секреция инсулина после введения однократной дозы лираглутида пациентам с сахарным диабетом типа 2 возрастает до уровня, сопоставимого с таковым у здоровых субъектов (рис. 1).

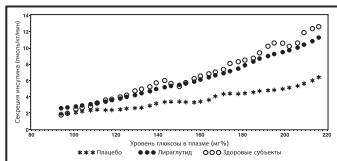


Рисунок 1.

Функция бета-клеток поджелудочной железы. Лираглутид улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что подтверждается первой и второй фазой инсулинового ответа и максимальной секреторной активностью бета-клеток. Фармакодинамические исследования пациентов с сахарным диабетом типа 2 показали восстановление первой фазы секреции инсулина (в/в введение инсулина), улучшение второй фазы секреции инсулина (гипергликемический клэмп-тест) и максимальную секреторную активность инсулина (тест стимуляции аргинином). В ходе 52-недельной терапии препаратом Виктоза® произошло улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы, что подтверждается оценкой гомеостатической модели функции бета-клеток поджелудочной железы (НОМА-индекс) и соотношением инсулина к проинсулину. **Секреция глюкагона.** Лираглутид, стимулируя секрецию инсулина и подавляя секрецию глюкагона, уменьшает уровень глюкозы в крови. Лираглутид не подавляет глюкагоновый ответ на низкую концентрацию глюкозы. Кроме того, на фоне лираглути-

да наблюдается более низкая выработка эндогенной глюкозы.

Опорожнение желудка. Лираглутид вызывает небольшую задержку в опорожнении желудка, снижая таким образом интенсивность поступления постпрандиальной глюкозы в кровь.

Масса тела, состав тела и расход энергии. У субъектов с повышенной массой тела, включенных в долгосрочные клинические исследования лираглутида, последний вызывает значительное снижение веса. Сканирование при помощи методов компьютерной томографии (КТ) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) показало, что потеря веса произошла в первую очередь из-за потери жировой клетчатки пациентов. Эти результаты объясняются тем, что во время терапии лираглутидом у пациентов снижаются ощущение голода и расход энергии. **Электрофизиология сердца (ЭФс).** Действие лираглутида на процесс реполяризации в сердце было протестировано в исследовании ЭФс. Применение лираглутида в равновесной концентрации в ежедневной дозе до 1,8 мг не вызывает пролонгацию периода реполяризации по данным ЭФс.

Клиническая эффективность. 3992 пациента с диабетом типа 2 были рандомизированы в 5 двойных слепых клинических исследованиях по безопасности и эффективности, осуществленных в целях оценки влияния препарата Виктоза® на гликемический контроль. Терапия препаратом Виктоза® вызывает клинически и статистически значимое улучшение показателя HbA_{1c} , глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы по сравнению с плацебо.

Гликемический контроль. Препарат Виктоза® в виде монотерапии в течение 52 недель вызывает статистически значимое ($p < 0,0014$) и продолжительное снижение показателя HbA_{1c} по сравнению с этим же показателем у па-

циентов, получающих терапию глиме-
пиридом. При этом отмеченное сниже-
ние HbA_{1c} ниже уровня 7% сохраняется
на протяжении 12 мес (рис. 2).

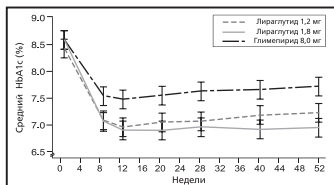


Рисунок 2.

У пациентов с HbA_{1c} выше уровня 9,5% в исходной точке исследования данный показатель снизился на 2,1% на фоне монотерапии препаратом Виктоза®, в то время как у пациентов, участвующих в комбинированных клинических исследованиях препарата Виктоза®, средний уровень HbA_{1c} снизился на 1,1–2,5%.

Препарат Виктоза® в течение 26-недельной комбинированной терапии с метформином, препаратами сульфонилмочевины или метформином и тиазолидиндионом вызывает статистически значимое ($p < 0,0001$) и продолжительное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с таковым у пациентов, получающих плацебо. У пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Виктоза® и метформином, добавление инсулина детемир обеспечило большую эффективность по сравнению с терапией препаратом Виктоза® и метформином после 26 недель лечения (снижение уровня HbA_{1c} на 0,52%). Было доказано, что эффективность препарата Виктоза® в дозе 0,6 мг в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или метформином превосходит плацебо, но в то же время является более низкой, по сравнению с дозировками 1,2 и 1,8 мг. *Соотношение пациентов, достигших снижения уровня HbA_{1c} .* На фоне монотерапии препаратом Виктоза® в те-

чение 52-недельного исследования число пациентов, достигших уровня $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, статистически значимо выросло ($p < 0,0007$) по сравнению с числом пациентов, получающих глиме-
пирид. На 26-й неделе применения препарата Виктоза® в сочетании с метформином, препаратами производных сульфонилмочевины или комбинацией метформина с тиазолидиндионом число пациентов, достигших уровня $\text{HbA}_{1c} \leq 6,5\%$, статистически значимо ($p < 0,0001$) выросло по отношению к числу пациентов, которые получали терапию одними, без добавления препарата Виктоза®, гипогликемическими препаратами.

В группах пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля терапией препаратом Виктоза® и метформином, процентное соотношение пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} ($< 7\%$ и $\leq 6,5\%$) было значительно выше при терапии инсулин детемир + лираглутид 1,8 мг + метформин, по сравнению с терапией лираглутид 1,8 мг + метформин ($p < 0,0001/p = 0,0016$).

В ходе 26-недельного исследования комбинированного применения препарата Виктоза® удалось достичь уровня $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ у большего числа пациентов, получавших препарат в виде комбинированной терапии, по сравнению с числом пациентов, получавших его в виде заместительной терапии.

Уровень гликемии натощак. Уровень глюкозы натощак снизился на 13–43,5 мг% (0,72–2,42 ммоль/л) на фоне приема препарата Виктоза® как в виде монотерапии, так и в комбинации с одним или двумя пероральными гипогликемическими средствами. Это снижение наблюдалось уже в течение первых двух недель от начала лечения.

Постпрандиальный уровень гликемии. Применение препарата Виктоза® в течение 3 дней приема стандартной

пищи помогло снизить концентрацию постпрандиальной глюкозы на 31–49 мг% (1,68–2,71 ммоль/л).

Масса тела. 52-недельная монотерапия препаратом Виктоза® ассоциировалась с устойчивым снижением массы тела. На протяжении всего периода клинического исследования устойчивое снижение массы тела на 1–2,8 кг также ассоциировалось с использованием препарата Виктоза® в комбинации с метформином и в сочетании с комбинациями метформина с производными сульфонилмочевины или метформина с тиазолинидионом. Снижение массы тела у пациентов, получающих препарат Виктоза® в комбинации с метформином, также наблюдалось после добавления инсулина детемир.

Наибольшее снижение массы тела наблюдалось у пациентов, имевших в исходной точке исследования повышенный индекс массы тела (ИМТ). Монотерапия препаратом Виктоза® в течение 52 недель вызвала уменьшение среднего объема талии на 3–3,6 см. Снижение массы тела наблюдалось у всех пациентов, получавших терапию препаратом Виктоза®, независимо от того, испытывали они или нет побочную реакцию в виде тошноты.

Препарат Виктоза® в составе комбинированной терапии с метформином снизил объем подкожно-жировой клетчатки на 13–17%.

Неалкогольный жировой стеатоз печени. Лираглутид сокращает стеатоз печени у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Показатели АД. Долгосрочные клинические исследования показали, что препарат Виктоза® снижает показатели сАД в среднем на 2,3–6,7 мм рт.ст. в первые 2 недели лечения. Снижение сАД наступило до начала уменьшения массы тела.

Другие клинические данные. В сравнительном исследовании эффективности и безопасности препарата Виктоза® (в дозах 1,2 и 1,8 мг) и ситаглипти-

на (ингибитор ДПП-4, в дозе 100 мг) у пациентов, не достигших адекватного контроля на терапии метформином, после 26 недель лечения доказано лучшее снижение уровня HbA_{1c} на препарате Виктоза® в обеих дозах по сравнению с ситаглиптином (-1,24, -1,5% по сравнению с -0,9%, $p < 0,0001$). Значительно большее число пациентов достигает уровня HbA_{1c} ниже 7% на препарате Виктоза® по сравнению с ситаглиптином (43,7 и 56% по сравнению с 22%, $p < 0,0001$). Снижение веса у пациентов, получающих препарат Виктоза®, было значительно больше, по сравнению с пациентами, получающими ситаглиптин (-2,9 и -3,4 кг в сравнении с -1 кг, $p < 0,0001$).

По сравнению с пациентами, получающими ситаглиптин, пациенты на препарате Виктоза® чаще жаловались на присутствие побочного эффекта (тошнота). Однако тошнота была преходящей. Частота случаев легкой гипогликемии незначительно отличалась при лечении препаратом Виктоза® и ситаглиптином (0,178 и 0,161 в сравнении с 0,106 случая/пациента в год). Снижение уровня HbA_{1c} и преимущество препарата Виктоза® по сравнению с ситаглиптином наблюдалось после 26-й недели лечения препаратом Виктоза® (1,2 и 1,8 мг) и подтверждалась после 52-й недели лечения (-1,29 и -1,51% в сравнении с -0,88%, $p < 0,0001$). Через 52 недель применения ситаглиптина пациенты были переведены на препарат Виктоза®, что привело к дополнительному и статистически значимому снижению уровня HbA_{1c} на 78-й неделе лечения (0,24 и 0,45%, 95 СІ: от 0,41 до 0,07 и от -0,67 до 0,23).

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности препарата Виктоза® (в дозе 1,8 мг) и эксенатида (в дозе 10 мкг 2 раза в день) у пациентов, не достигших адекватного контроля на терапии метформином и/или производными сульфонилмо-

чевины, после 26 недель лечения препаратом Виктоза® показал лучшее снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с эксенатидом (-1,12% в сравнении с -0,79%, $p < 0,0001$).

Значительно большее количество пациентов достигает уровня HbA_{1c} ниже 7% на терапии препаратом Виктоза® по сравнению с эксенатидом (54,2% по сравнению с 43,4%, $p = 0,0015$). Обе терапии показали среднюю потерю массы тела приблизительно 3 кг. Количество пациентов, сообщавших о побочных явлениях (тошнота), было ниже в группе пациентов, получающих препарат Виктоза®, по сравнению с эксенатидом. Частота случаев легкой гипогликемии была значительно ниже в группе пациентов, получающих препарат Виктоза®, по сравнению с эксенатидом (1932 в сравнении с 2600 случая/пациента в год, $p = 0,01$). Через 26 недель применения эксенатида пациенты были переведены на препарат Виктоза®, что привело к дополнительному снижению уровня HbA_{1c} на 40-й неделе лечения (-0,32%, $p < 0,0001$), 13% пациентов удалось достичь уровня HbA_{1c} ниже 7%.

Терапия препаратом Виктоза® в течение 52 недель улучшила инсулиночувствительность по сравнению с таковой у препаратов сульфонилмочевины, что было выявлено при помощи гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности НОМА-IR.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция.* Всасывание лираглутида после п/к введения происходит медленно, $T_{\max}$ в плазме — 8–12 ч после введения дозы препарата. $C_{\max}$ лираглутида в плазме после п/к инъекции в однократной дозе 0,6 мг составляет 9,4 нмоль/л. При введении лираглутида в дозе 1,8 мг средний показатель его равновесной концентрации в плазме (AUC_{0-24}) достигает приблизительно 34 нмоль/л. Экспозиция лираглутида (процесс воздействия препарата) усиливается пропорционально введенной

дозе. После введения лираглутида в однократной дозе внутрипопуляционный коэффициент вариации для AUC составляет 11%. Абсолютная биодоступность лираглутида после п/к введения составляет приблизительно 55%.

Распределение. V_{ss} лираглутида в тканях после п/к введения — 11–17 л. Средний V_d лираглутида после в/в введения — 0,07 л/кг. Лираглутид в значительной степени связывается с белками плазмы крови (>98%).

Метаболизм. На протяжении 24 ч после введения здоровым добровольцам однократной дозы меченного радиоактивным изотопом (^3H)-лираглутида главным компонентом плазмы оставался неизмененный лираглутид. Были обнаружены два метаболита в плазме (≤ 9 и $\leq 5\%$ от уровня общей радиоактивности в плазме крови). Лираглутид метаболизируется подобно крупным белкам, без участия какого-либо специфического органа в качестве пути выведения.

Выведение. После введения дозы (^3H)-лираглутида неизмененный лираглутид не определялся в моче или кале. Лишь незначительная часть введенной радиоактивности в виде связанных с лираглутидом метаболитов (6 и 5% соответственно) выводилась почками или через кишечник. Радиоактивные вещества почками или через кишечник выводятся в основном, в течение первых 6–8 дней после введения дозы препарата и представляют собой три метаболита. Средний клиренс из организма после п/к введения лираглутида в однократной дозе составляет приблизительно 1,2 л/ч с элиминационным $T_{1/2}$ — примерно 13 ч.

Особые группы пациентов

Пожилых возраст: данные фармакокинетических исследований в группе здоровых добровольцев и анализ фармакокинетических данных, полученных в популяции пациентов от 18

до 80 лет, свидетельствуют о том, что возраст не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Пол: популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных при исследовании действия лираглутида у пациентов женского и мужского пола, и данные фармакокинетических исследований в группе здоровых добровольцев свидетельствуют о том, что пол не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Этническая принадлежность: популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных при исследовании действия лираглутида у субъектов белой, черной, азиатской и латиноамериканской расовых групп, свидетельствует о том, что этническая принадлежность не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Ожирение: популяционный фармакокинетический анализ данных свидетельствует о том, что ИМТ не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Печеночная недостаточность: фармакокинетические свойства лираглутида исследовались в ходе клинического исследования однократной дозы препарата у субъектов с различной степенью печеночной недостаточности. Пациенты с легкой печеночной недостаточностью (по классификации *Child Pugh* тяжесть заболевания 5–6 баллов) и тяжелой печеночной недостаточностью (по классификации *Child Pugh* тяжесть заболевания >9 баллов) были включены в исследования. Экспозиция лираглутида в группе пациентов с нарушениями функции печени была не выше, чем таковая в группе здоровых субъектов, что указывает на то, что печеночная недостаточность не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику лираглутида.

Почечная недостаточность: фармакокинетика лираглутида изучалась у пациентов с различной степенью почечной недостаточности в исследовании однократной дозы. В данное исследование были включены субъекты с различной степенью почечной недостаточности: от легкой (Cl креатинина 50–80 мл/мин) до тяжелой (Cl креатинина <30 мл/мин) и субъекты с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе. Почечная недостаточность не оказала клинически значимого эффекта на фармакокинетику лираглутида.

Дети: исследование препарата Виктоза® у детей не проводилось.

Данные доклинического исследования безопасности

Результаты фармакологических доклинических исследований введения повторных доз препарата в отношении токсичности, в т.ч. генотоксичности, показали, что применение лираглутида не создает угрозы для здоровья людей.

Опухоли С-клеток щитовидной железы крыс и мышей были выявлены в ходе двухлетних испытаний онкогенности лекарственного препарата на грызунах и не приводили к летальному исходу. Уровень отсутствия проявляющихся побочных эффектов (NOAEL) у крыс не отмечен. Появление подобных опухолей у обезьян, получавших терапию лираглутидом в течение 20 мес, не отмечалось. Результаты, полученные в ходе испытаний на грызунах, связаны с тем, что грызуны проявляют особую чувствительность в отношении опосредуемого рецептором ГПП-1 не генотоксичного специфического механизма. Значимость полученных данных для человека является низкой, однако не может быть полностью исключена. Появления каких-либо других новообразований, связанных с проводимой терапией, не отмечалось.

В испытаниях на животных не выявлено прямого неблагоприятного эф-

фекта препарата на фертильность, но отмечено незначительное увеличение частоты ранней эмбриональной смерти при лечении самой высокой дозой препарата. Введение препарата Виктоза® крысам в середине периода беременности вызвало у них сокращение массы тела самки и роста эмбриона (с до конца не изученным эффектом на ребра), а в группе кроликов — отклонения в скелетной структуре. Рост новорожденных особей в группе крыс во время терапии препаратом Виктоза® снизился, и это снижение устойчиво сохранялось в период после окончания грудного вскармливания в группе моделей, получавших высокие дозы лираглутида. Неизвестно, чем обусловлено такое снижение роста новорожденных особей крыс — снижением потребления ими материнского молока вследствие прямого влияния ГПП-1 либо недостаточным уровнем выработки грудного молока материнскими особями крыс из-за снижения потребления ими калорий.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат Виктоза® показан в качестве вспомогательного средства на фоне диеты и физических упражнений для достижения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом типа 2. Препарат Виктоза® показан для применения один раз в день в качестве:

- Монотерапии.
- - Комбинированной терапии с одним или несколькими пероральными сахароснижающими препаратами (с метформин, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионами), у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на предшествующей терапии.
- Комбинированной терапии с базальным инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Виктоза® и метформин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам, входящим в состав препарата;
- беременность и период грудного вскармливания (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз (см. «Особые указания»);
- тяжелые нарушения функции почек;
- нарушения функции печени;
- сердечная недостаточность III–IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA);
- воспалительные заболевания кишечника;
- парез желудка (см. «Особые указания»);
- возраст младше 18 лет (см. «Способ применения и дозы»).

С осторожностью: сердечная недостаточность I–II функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA); нарушения функции почек средней степени тяжести; возраст 75 лет и старше (см. «Особые указания», «Способ применения и дозы»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Адекватные данные по применению препарата Виктоза® у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата (см. «Фармакокинетика. Данные доклинического исследования безопасности»). Потенциальный риск для людей неизвестен.

Препарат Виктоза® нельзя использовать во время беременности, вместо него рекомендуется проводить лечение инсулином. Если пациентка готовится к беременности либо беременность уже наступила, терапию препаратом Виктоза® необходимо немедленно прекратить.

Неизвестно, выделяется ли лираглутид с грудным молоком женщин. Исследования на животных показали, что проникновение лираглутида и метаболитов близкой структурной связи в грудное молоко является низким. Опыт применения препарата Виктоза® у кормящих женщин отсутствует. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к, в область живота, бедра или плеча, 1 раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи. Место и время инъекции могут изменяться без коррекции дозы. Однако предпочтительнее вводить препарат приблизительно в одно и то же время суток, в наиболее удобное для пациента время. Дальнейшая информация по способу применения препарата Виктоза® содержится в разделе *Руководство по использованию*. Препарат Виктоза® **нельзя использовать** для в/в и в/м введения.

Дозы

Начальная доза препарата — 0,6 мг лираглутида в день. После применения препарата в течение минимум 1 недели дозу следует увеличить до 1,2 мг. Есть данные о том, что у некоторых пациентов эффективность лечения возрастает при увеличении дозы препарата с 1,2 до 1,8 мг. Для достижения наилучшего гликемического контроля у больного с учетом клинической эффективности дозу препарата Виктоза® можно увеличить до 1,8 мг после применения его в дозе 1,2 мг в течение минимум 1 недели. Применение препарата в ежедневной дозе выше 1,8 мг не рекомендуется.

Препарат Виктоза® рекомендуется применять дополнительно к существующей терапии метформином или комбинированной терапии метформином с тиазолидиндионом. Терапию метформином и тиазолидиндионом можно продолжить в прежних дозах. Препарат Виктоза® рекомендуется добавлять к проводимой терапии

производными сульфонилмочевины или к комбинированной терапии метформином с производными сульфонилмочевины. При добавлении препарата Виктоза® к терапии производными сульфонилмочевины следует учитывать снижение дозы производных сульфонилмочевины с целью минимизации риска возникновения нежелательной гипогликемии (см. «Особые указания»).

Для коррекции дозы препарата Виктоза® не требуется проведение самоконтроля глюкозы крови. Однако в начале терапии препаратом Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины такой самоконтроль глюкозы крови может потребоваться для коррекции дозы производных сульфонилмочевины.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст (>65 лет): не требуется подбора дозы в зависимости от возраста. Имеется ограниченный опыт применения препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше (см. «Фармакокинетика»).

Пациенты с почечной недостаточностью: не требуется подбора дозы для пациентов, страдающих почечной недостаточностью легкой формы. Имеется ограниченный опыт применения препарата у пациентов с умеренной почечной недостаточностью. В настоящее время применение препарата Виктоза® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в т.ч. у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, противопоказано (см. «Фармакокинетика»).

Пациенты с печеночной недостаточностью: в настоящее время имеется ограниченный опыт применения препарата Виктоза® у пациентов с печеночной недостаточностью, поэтому противопоказано использовать его у пациентов, страдающих печеночной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (см. «Фармакокинетика»).

Дети и подростки: отсутствие данных по применению препарата Виктоза® у пациентов, не достигших 18-летнего возраста, не позволяет рекомендовать его для лечения больных данной группы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В ходе клинических исследований наиболее часто сообщалось о побочных эффектах со стороны ЖКТ: тошнота и диарея (зарегистрированы у >10% пациентов); рвота, запор, боли в области живота и диспептические явления (зарегистрированы у ≥1%, но ≤10%). В начале терапии препаратом Виктоза® указанные желудочно-кишечные побочные явления могут развиваться чаще, по мере продолжения лечения реакции обычно уменьшаются в течение нескольких дней или недель. Побочные реакции в виде головной боли и инфекций верхних дыхательных путей наблюдались относительно часто (1–10% пациентов). Кроме того, возможно развитие гипогликемических состояний, особенно при применении препарата Виктоза® в сочетании с производными сульфонилмочевины (зарегистрированы у >10% пациентов). Тяжелые гипогликемии главным образом развивались на фоне комбинированного приема препарата Виктоза® с производными сульфонилмочевины.

О серьезных побочных эффектах сообщалось очень редко.

В таблице 1 приведены сведения о побочных эффектах, выявленных в ходе долгосрочных контролируемых клинических исследований препарата Виктоза® III фазы и при спонтанных постмаркетинговых сообщениях. Представлены побочные реакции, выявленные в ходе долгосрочных контролируемых клинических исследований III фазы с частотой развития >5% при условии, что их частота была выше в группе пациентов, получающих препарат Виктоза®, по сравнению с таковой в группе пациентов,

получающих препараты сравнения. В таблицу также включены побочные реакции с частотой развития ≥1% при условии, что их частота была в 2 и более раз выше частоты побочных реакций в группах пациентов, получающих терапию препаратами сравнения.

Частота остальных спонтанных (постмаркетинговых) сообщений была рассчитана исходя из их встречаемости в ходе клинических исследований III фазы.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований и в постмаркетинговом периоде, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена как очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000).

Таблица 1

Побочные реакции, выявленные в ходе долгосрочных плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы и спонтанных постмаркетинговых сообщений

Органы и системы/побочные реакции	Частота развития	
	III фаза	Спонтанные сообщения
Нарушения метаболизма и питания		
Гипогликемия	часто	
Анорексия	часто	
Снижение аппетита	часто	
Обезвоживание*		нечасто
Нарушения со стороны ЦНС		
Головная боль	часто	
Нарушения со стороны ЖКТ		
Тошнота	очень часто	

В

Органы и системы/побочные реакции	Частота развития	
	III фаза	Спонтанные сообщения
Диарея	очень часто	
Рвота	часто	
Диспепсия	часто	
Боли в верхней части живота	часто	
Запор	часто	
Гастрит	часто	
Метеоризм	часто	
Вздутие живота	часто	
Гастроэзофагеальный рефлюкс	часто	
Отрыжка	часто	
Нарушения иммунной системы		
Анафилактические реакции		редко
Инфекции и инвазии		
Инфекции верхних дыхательных путей	часто	
Общие расстройства и реакции в местах введения		
Недомогание		нечасто
Реакции в местах введения	часто	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Острая почечная недостаточность*		нечасто
Нарушения функции почек*		нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Крапивница		нечасто
Сыпь	часто	
Зуд		нечасто

N=2501 пациент, получающий терапию препаратом Виктоза®

* см. «Особые указания»

Описание отдельных побочных реакций

Гипогликемия: большинство эпизодов подтвержденной гипогликемии, заре-

гистрированных в ходе клинических исследований, были легкими. Во время клинических исследований при применении препарата Виктоза® в виде монотерапии не отмечено случаев возникновения тяжелой гипогликемии. Тяжелая гипогликемия может возникать нечасто и главным образом, наблюдаться при применении препарата Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины (0,02 случая/пациента в год). В ходе терапии препаратом Виктоза® в сочетании с другими пероральными гипогликемическими препаратами (не производными сульфонилмочевины) развитие гипогликемии наблюдалось очень редко (0,001 случая/пациента в год).

В ходе терапии лираглутидом в дозе 1,8 мг в сочетании с инсулином детемир и метформином не было отмечено случаев тяжелых гипогликемий. Частота случаев легкой гипогликемии составила 0,228 случая/пациента в год. В группах пациентов, получавших терапию лираглутидом 1,8 мг и метформином, частота случаев легкой гипогликемии составила 0,034 и 0,115 случая/пациента в год соответственно.

Со стороны ЖКТ: в большинстве случаев тошнота носила легкий или умеренный характер, была преходящей и редко приводила к отмене терапии. Процентное соотношение пациентов с побочными реакциями в виде тошноты (по неделям) в долгосрочном клиническом исследовании приведено на рис. 3.

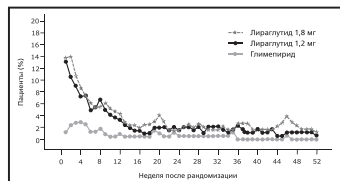


Рисунок 3.

20,7% пациентов, получавших препарат Виктоза® в комбинации с метформином, перенесли минимум один эпизод тошноты, а 12,6% — по крайней мере один эпизод диареи. При приеме препарата Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины у 9,1% пациентов отмечен минимум один эпизод тошноты и у 7,9% — по крайней мере по одному случаю развития диареи.

В ходе долгосрочных плацебо-контролируемых клинических исследований (26 недель или более) частота прекращения лечения пациентов из-за появления побочных эффектов составила 7,8% в группе пациентов, получавших препарат Виктоза®, и 3,4% в группе пациентов, получавших препараты сравнения. Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к прекращению лечения пациентов, получавших препарат Виктоза®, являлись тошнота (2,8% пациентов) и рвота (1,5%).

У пациентов в возрасте старше 70 лет частота развития побочных реакций со стороны ЖКТ при применении препарата Виктоза® может быть выше. При применении препарата Виктоза® у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (С креатинина ≤ 60 –90 мл/мин) частота развития побочных реакций со стороны ЖКТ может быть выше.

Иммуногенность: учитывая возможность иммуногенного влияния белковых и пептидных лекарственных препаратов, применение препарата Виктоза® у пациентов может привести к образованию антител к лираглутиду. Образование антител отмечается в среднем у 8,6% пациентов. Образование антител не приводит к снижению эффективности применения препарата Виктоза®.

Реакции в месте инъекции: в ходе долгосрочных (26 недель или более) контролируемых исследований приблизительно у 2% субъектов, получавших препарат Виктоза®, отмечались

реакции в месте введения препарата. Эти реакции носили, как правило, легкий характер.

Панкреатит: сообщалось о нескольких случаях развития острого панкреатита (<0,2%) в ходе долгосрочных клинических исследований. Имеются сообщения о случаях развития панкреатита в пострегистрационном периоде.

Частота развития панкреатита не отличается от таковой в данной популяции (пациенты с сахарным диабетом типа 2). Данные, позволяющие подтвердить или опровергнуть причинно-следственную взаимосвязь развития панкреатита с приемом препарата Виктоза®, отсутствуют.

Со стороны щитовидной железы: общая частота побочных реакций со стороны щитовидной железы во всех промежуточных и долгосрочных клинических исследованиях при применении лираглутида, плацебо и препаратов сравнения составляет 33,5; 30 и 21,7 случая на 1000 пациенто-лет суммарного воздействия соответственно, а частота развития серьезных побочных реакций — соответственно 5,4; 2,1 и 1,2 случая.

Наиболее частыми побочными эффектами со стороны щитовидной железы были новообразования щитовидной железы, повышение концентрации кальцитонина в сыворотке крови и зоб. Частота этих явлений на 1000 пациенто-лет воздействия составила 6,8, 10,9 и 5,4 случаев соответственно у пациентов, получавших лираглутид, по сравнению с 6,4, 10,7 и 2,1 случая у пациентов, получавших плацебо, и 2,4, 6 и 1,8 случая у пациентов, получавших препараты сравнения.

Аллергические реакции: в пострегистрационном периоде сообщалось о возникновении аллергических реакций, таких как крапивница, сыпь и зуд. В пострегистрационном периоде при приеме препарата Виктоза® описано несколько случаев анафилактических реакций, сопровождавшихся такими

симптомами, как гипотония, учащенное сердцебиение, одышка, отек.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Оценка взаимодействия ЛС *in vitro*. Лираглутид показал очень низкую способность к фармакокинетическому взаимодействию с ЛС, обусловленному метаболизмом в системе цитохрома Р450 (СYP), а также связыванием с белками плазмы.

Оценка взаимодействия ЛС *in vivo*. Небольшая задержка в опорожнении желудка при применении лираглутида может оказывать влияние на всасывание сопутствующих лекарственных препаратов для приема внутрь. Исследования лекарственного взаимодействия не показали какого-либо клинически значимого замедления всасывания этих препаратов. У нескольких пациентов, получавших лечение препаратом Виктоза®, отмечалось минимум по одному эпизоду острой диареи. Диарея может оказывать влияние на всасывание пероральных лекарственных препаратов, которые используются одновременно с препаратом Виктоза®.

Парацетамол. Однократное применение парацетамола в дозе 1000 мг на фоне использования лираглутида не вызывало изменение системной экспозиции. $C_{\max}$ парацетамола в плазме снизилась на 31%, а среднее $T_{\max}$ в плазме крови увеличилось на 15 мин. При одновременном приеме лираглутида и парацетамола коррекция дозы последнего не требуется.

Аторвастатин. Однократное применение аторвастатина в дозе 40 мг на фоне использования лираглутида не вызывает изменение системной экспозиции. Таким образом, на фоне приема препарата Виктоза® коррекция дозы аторвастатина не требуется. $C_{\max}$ аторвастатина в плазме снизилась на 38%, а среднее значение $T_{\max}$ в плазме на фоне приема лираглутида увеличилось с 1 до 3 ч.

Гризеофульвин. Однократное применение гризеофульвина в дозе 500 мг

на фоне использования лираглутида не вызывает изменение системной экспозиции. $C_{\max}$ гризеофульвина возросла на 37%, в то время как среднее значение $T_{\max}$ в плазме не изменилось. Коррекция дозы гризеофульвина и других ЛС, имеющих низкую растворимость и высокую проникаемость, не требуется.

Дигоксин. При одновременном однократном введении дигоксина в дозе 1 мг и лираглутида отмечалось уменьшение АУС дигоксина на 16%; $C_{\max}$ дигоксина снизилась на 31%. Среднее значение $T_{\max}$ дигоксина в плазме увеличилось с 1 до 1,5 ч. Исходя из полученных результатов, коррекция дозы дигоксина на фоне приема лираглутида не требуется.

Лизиноприл. Однократное применение лизиноприла в дозе 20 мг на фоне использования лираглутида привело к уменьшению АУС лизиноприла на 15%; $C_{\max}$ лизиноприла снизилась на 27%. Среднее значение $T_{\max}$ лизиноприла в плазме на фоне приема лираглутида увеличилось с 6 до 8 ч. Исходя из полученных результатов, коррекция дозы лизиноприла на фоне приема лираглутида не требуется.

Пероральные контрацептивы. $C_{\max}$ этинилэстрадиола и левоноргестрела после их однократного применения на фоне терапии лираглутидом снизилась на 12 и 13% соответственно. Применение обоих препаратов вместе с лираглутидом сопровождалось увеличением $T_{\max}$ этих ЛС на 1,5 ч. Клинически значимого эффекта на системную экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела в организме лираглутид не оказывает. Таким образом, ожидаемый контрацептивный эффект обоих ЛС на фоне терапии лираглутидом не изменяется.

Варфарин и другие производные кумарина. Исследования по взаимодействию не проводились. В начале лечения препаратом Виктоза® у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомен-

дуются чаще проводить мониторинг МНО.

Инсулин. Не было выявлено фармакокинетическое или фармакодинамическое взаимодействие лираглутида с инсулином детемир, при однократном применении инсулина детемир в дозе 0,5 ЕД/кг с лираглутидом в дозе 1,8 мг у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

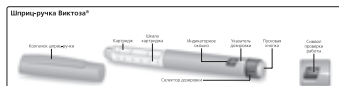
Несовместимость. Вещества, добавленные к препарату Виктоза®, могут вызвать деградацию лираглутида. Препарат Виктоза® нельзя смешивать с другими ЛС, в т.ч. с инфузионными растворами.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА.

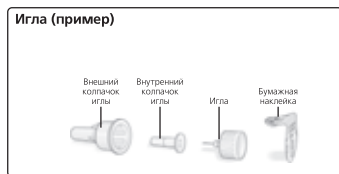
Перед началом использования шприц-ручки Виктоза® следует тщательно изучить указанную инструкцию.

Шприц-ручка Виктоза® содержит 18 мг лираглутида. Вы можете выбрать любую из трех возможных дозировок: 0,6, 1,2 и 1,8 мг. Шприц-ручка Виктоза® предназначена для использования в комбинации с одноразовыми иглами НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм и толщиной до 32G.

Шприц-ручка Виктоза®



Игла (пример)



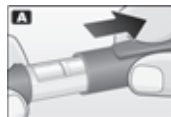
Подготовка шприц-ручки Виктоза® к инъекции

При каждой инъекции всегда использовать новую иглу во избежание контаминации.

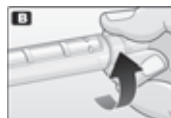
Соблюдать меры предосторожности в обращении с иглой, чтобы не допустить изгиба или повреждения иглы перед ее использованием.

Никогда не надевать внутренний колпачок на иглу вновь, если он уже снят. Данная мера уменьшает риск случайного укола иглой.

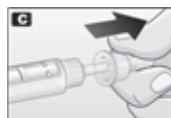
А. Снять колпачок со шприц-ручки.



В. Снять с одноразовой иглы бумажную наклейку. Аккуратно и плотно накрутить иглу на шприц-ручку.



С. Снять внешний колпачок иглы и отложить его в сторону, не выбрасывая.



Д. Снять внутренний колпачок иглы и выбросить его.



Проверка работы шприц-ручки

В случае, если пациент уронил шприц-ручку на твердую поверхность или у него появились сомнения в ее полной исправности, прежде, чем начать введение препарата, прикрутить новую одноразовую иглу и осу-

шестить проверку работы шприц-ручки.

Всегда производить проверку работы шприц-ручки, как показано ниже, прежде, чем использовать новую шприц-ручку для инъекций.

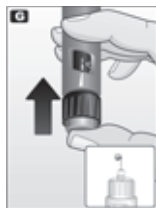
Е. Поворачивать селектор дозирования до тех пор, пока в индикаторном окошке символ проверки работы не поравняется с указателем дозирования.



Г. Держа шприц-ручку иглой вверх, несколько раз постучать по картриджу пальцем, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.



Г. Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажимать пусковую кнопку до тех пор, пока в индикаторном окошке напротив указателя дозирования не появится «0 мг». Последовательно повторять операции Е–Г до тех пор, пока на конце иглы не появится капля лираглутида. Если после 6 повторов указанных операций капля препарата на конце иглы так и не появилась, поменять иглу на новую и вновь повторить операции Е–Г, но не более 6 раз. Если после 6 повторов капля препарата на конце иглы так и не появилась, это означает, что шприц-ручка неисправна и пациенту следует использовать новую шприц-ручку.



Установка дозы

Прежде всего необходимо удостовериться, что в индикаторном окошке «0 мг» находится напротив указателя дозирования.

Селектор дозирования при вращении издает щелчки. Не использовать эти щелчки для отмеривания дозы лираглутида, необходимой пациенту для инъекции.

Не использовать шкалу картриджа для отмеривания дозы лираглутида для инъекции — она показывает недостаточно точные значения.

Не пытаться выбрать другие дозы, кроме доз 0,6; 1,2 или 1,8 мг. Цифры в индикаторном окошке должны находиться точно напротив указателя дозирования — такое положение гарантирует, что пациент получит правильную дозу препарата.

Н. Поворачивать селектор дозирования до тех пор, пока нужная пациенту доза (0,6; 1,2 или 1,8 мг) в индикаторном окошке не поравняется с указателем дозирования (mg означает мг). Исправить ошибочно установленную дозу можно путем вращения селектора дозирования вперед или назад до тех пор, пока цифры нужной вам дозы в индикаторном окошке не поравняются с указателем дозирования. При вращении селектора дозирования назад соблюдать осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы лираглутида. Если селектор дозирования остановился до того, как в индикаторном окошке напротив указателя дозирования появилась нужная пациенту доза,

это означает, что оставшегося в шприц-ручке лираглутида не хватает для введения полной дозы. В таком случае вам следует выполнить одно из двух описанных ниже действий.

Ввести нужную дозу в два приема

Вращать селектор дозировки в любом направлении до тех пор, пока доза 0,6 или 1,2 мг не окажется напротив указателя дозировки. Сделать инъекцию. Подготовить новую шприц-ручку для второй инъекции и ввести остаток дозы препарата (в миллиграммах) для того, чтобы завершить введение полной дозы.

Сделать инъекцию полной дозы препарата с помощью новой шприц-ручки

Если селектор дозировки остановился до того, как в индикаторном окошке напротив указателя дозировки появились цифры 0,6 мг, подготовить для инъекции новую шприц-ручку и ввести полную дозу препарата с помощью новой шприц-ручки.



Введение препарата

Удалять использованную иглу после каждой инъекции и не хранить шприц-ручку Виктоза® с присоединенной иглой. Это поможет предотвратить загрязнение, инфицирование и утечку лираглутида из шприц-ручки. Кроме того, это обеспечит точность дозировки.

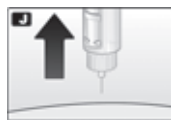
Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны соблюдать общие меры предосторожности при работе с использованными иглами во избежание риска случайного укола иглой.

Ввести иглу под кожу, используя технику инъекций, рекомендованную врачом или медсестрой. Затем следовать инструкциям, данным ниже.:

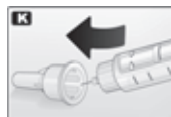
I. Нажать пусковую кнопку до упора, пока в индикаторном окошке напротив указателя дозировки не появится «0 мг». Необходимо соблюдать осторожность: не дотрагиваться пальцами до индикаторного окошка и не нажимать на селектор дозировки — это может вызвать блокировку механизма шприц-ручки. Держать пусковую кнопку в нажатом до упора состоянии, а иглу под кожей в течение минимум 6 с. Это обеспечит введение полной дозы препарата.



J. Извлечь иглу из-под кожи. Вы можете увидеть каплю лираглутида на конце иглы. Это нормальное явление, которое никак не влияет на дозу препарата, которая была только что введена.



K. Ввести конец иглы внутрь внешнего колпачка иглы, не дотрагиваясь до него.



Л. Когда игла находится в колпачке, осторожно подтолкнуть внешний колпачок иглы вперед, чтобы игла полностью вошла в него. Затем отвинтить иглу. Выбросить иглу, соблюдая меры предосторожности, и закрыть шприц-ручку колпачком. Если же шприц-ручка пуста, отвинтить иглу и выбросить пустую шприц-ручку без иглы. Соблюдать местные требования к утилизации использованных медицинских материалов.



Уход за шприц-ручкой Виктоза®

Шприц-ручка Виктоза® предназначена для точного и безопасного использования, и необходимо обращаться с ней с осторожностью:

- не пытаться самостоятельно починить шприц-ручку или разобрать ее на части;
- предохранять шприц-ручку от попадания пыли, загрязнений и всех видов жидкостей;
- шприц-ручку можно очищать тканью, смоченной мягким моющим средством. Не погружать шприц-ручку в воду, не мыть и не смазывать ее, т.к. это может повредить механизм.

Важная информация

Шприц-ручка Виктоза® предназначена для индивидуального использования — не следует передавать свою шприц-ручку другим лицам. Хранить шприц-ручку Виктоза® в недоступном для всех, а в особенности для детей, месте.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* в ходе клинических исследований и постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях применения препарата Виктоза® в дозах, до 40 раз превышающих среднюю рекомендуемую (72 мг), что сопровождалось развитием тяжелой

тошноты и рвоты. Случаев тяжелой гипогликемии не отмечалось. Все пациенты выздоровели полностью без осложнений.

Лечение: рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Виктоза® не следует использовать у пациентов с сахарным диабетом типа 1 или для лечения диабетического кетоацидоза.

Виктоза® не заменяет инсулин. Назначение лираглутида пациентам, уже получающим инсулин, не изучалось.

Опыт применения препарата Виктоза® у пациентов с сердечной недостаточностью I–II функциональных классов в соответствии с функциональной классификацией хронической сердечной недостаточности NYHA ограничен. Отсутствует опыт применения препарата Виктоза® у пациентов с сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов в соответствии с классификацией хронической сердечной недостаточности NYHA.

Опыт применения препарата Виктоза® у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим парезом желудка ограничен, поэтому применение препарата Виктоза® в данных группах больных не рекомендуется. Применение препарата Виктоза® ассоциируется с развитием кратковременных побочных реакций со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота и диарея.

Применение других агонистов ГПП-1 ассоциировалось с риском развития панкреатита. Сообщалось о нескольких случаях появления острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах развития острого панкреатита: постоянные сильные боли в области живота. При подозрении на панкреатит терапия препаратом Виктоза® и другими потенциаль-

но опасными ЛС должна быть немедленно прекращена.

В ходе клинических исследований препарата Виктоза® у отдельных пациентов (в частности, у пациентов, уже имеющих заболевания щитовидной железы) сообщалось о побочных явлениях со стороны щитовидной железы, включая повышение концентрации кальцитонина в сыворотке крови, зоб и новообразования щитовидной железы (см. «Побочные действия»).

В ходе проведения клинических исследований сообщалось о появлении признаков и симптомов дегидратации и почечной недостаточности у пациентов, принимавших препарат Виктоза®. Пациенты, получающие препарат Виктоза®, должны быть предупреждены о возможном риске обезвоживания в связи с побочными эффектами со стороны ЖКТ и о необходимости соблюдения мер предосторожности, чтобы избежать развития гиповолемии.

Пациенты, получающие препарат Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины, имеют повышенный риск развития гипогликемии (см. «Побочные действия»). Риск развития гипогликемии можно снизить, уменьшив дозу производных сульфонилмочевины.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. Исследований о влиянии препарата Виктоза® на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось. Маловероятно, что лираглутид может влиять на способность управления транспортными средствами или работу с механизмами. Пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует соблюдать меры предосторожности во избежание развития у них гипогликемии во время управления транспортными средствами и при работе с механизмами, особенно при применении препарата Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины.

Руководство по использованию

Препарат Виктоза® нельзя использовать, если он выглядит иначе, чем прозрачная и бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Препарат Виктоза® нельзя использовать, если он подвергся замораживанию.

Препарат Виктоза® можно вводить при помощи игл длиной до 8 мм и толщиной до 32G. Шприц-ручка предназначена для использования в комбинации с одноразовыми инъекционными иглами «НовоФайн®» или «НовоТвист®». Инъекционные иглы не включены в упаковку.

Пациент должен быть проинформирован о том, что использованную иглу следует выбрасывать после каждой инъекции, а также о том, что нельзя хранить шприц-ручку с присоединенной иглой. Такая мера позволит предотвратить загрязнение, инфицирование и утечку препарата из шприц-ручки и гарантирует точность дозирования.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для подкожного введения 6 мг/мл.* По 3 мл в картридже из стекла 1 гидролитического класса, укупоренном диском из бромбутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнем из бромбутиловой резины с другой.

Картридж запаян в пластиковую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций. По 1, 2 или 3 пластиковых одноразовых шприц-ручки для многократных инъекций помещены в картонную пачку.

В каждой шприц-ручке (3 мл) содержится 30 доз по 0,6 мг, 15 доз по 1,2 мг или 10 доз по 1,8 мг лираглутида.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Вилдаглиптин*
(Vildagliptin*)

 *Синонимы*

Галвус: табл. (Novartis

Pharma) 179

В

Вилдаглиптин* + Метформин* (Vildagliptin* + Metformin*)

Синонимы

Галвус Мет: табл. п.п.о.

(Novartis Pharma) 186

ВИТАМИНЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ (DIABETIKER VITAMINE)

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
(Германия)



табл. 428 мг, бл. 15, пач. картон. 6

**Витамины для больных
диабетом**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активные и вспомогательные вещества:

аскорбиновая кислота
(витамин С) 90 мг
токоферола ацетат (ви-
тамин Е) 18 мг
цинк 12 мг
провитамин А (бета-ка-
ротин) 2,0 мг
ниацин 7,5 мг
пантотеновая кислота 3 мг
витамин В₆ 6 мг

витамин В₁ 2,4 мг
витамин В₂ 1,5 мг
хром 0,2 мг
фолиевая кислота 0,3 мг
биотин 0,03 мг
витамин В₁₂ 0,0015 мг
целлюлоза 133,1 мг
партиалглицерид высо-
комолекулярный 15 мг
кремния диоксид высо-
кодисперсный 16,4 мг
магния стеарат 5 мг
натрия кроскармеллоза 15 мг

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологиче-
ски активная добавка к пище.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Вос-
полняющее дефицит витаминов и мик-
роэлементов, восполняющее дефицит
биологически активных веществ, об-
щеукрепляющее. Регулирует и норма-
лизует функционирование жизненно
важных систем организма (сердеч-
но-сосудистой и нервной).

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ.

Комплекс витаминов (С и Е, ниацин,
В₁, В₂, В₆, В₁₂, провитамин А), пантоте-
новая и фолиевая кислоты, биотин,
микроэлементы (цинк и хром) участ-
вуют в энергетическом обмене, в т.ч. в
преобразовании глюкозы.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве до-
полнительного источника витаминов,
цинка, хрома для коррекции их дефи-
цита в организме, в т.ч. на фоне сахар-
ного диабета.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индиви-
дуальная непереносимость компонен-
тов.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДО-
ЗЫ.** Внутрь, взрослым, во время еды,
с пищей по 1 табл. в сутки. Продолжи-
тельность приема — 1 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Не выяв-
лены.

ФОРМА ВЫПУСКА. По 10 табл. в
блистере; по 3 блистера помещают в
пачку картонную. По 15 табл. в блис-
тере; по 6 блистеров помещают в пач-
ку картонную.

ВОБЭНЗИМ (WOBENZYM®)

Mucos Pharma GmbH & Co, KG
(Германия)

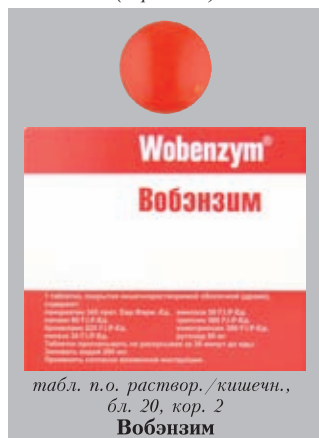


табл. п.о. раствор./кишечн.,
бл. 20, кор. 2

Вобэнзим

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

❖ **Таблетки, покрытые
кишечнорастворимой
оболочкой** 1 табл.

активные вещества:

панкреатин ... 345 прот. ЕД ЕФ
папаин 90 ЕД (FIP)
рутозида тригидрат. 50 мг
бромелаин 225 ЕД (FIP)
трипсин 360 ЕД (FIP)
липаза 34 ЕД (FIP)
амилаза 50 ЕД (FIP)
химотрипсин. 300 ЕД (FIP)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; магния стеарат; кислота стеариновая; вода очищенная; кремния диоксид высокодисперсный; сахароза; тальк; кальция карбонат; метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1); смола; титана диоксид; белый краситель; желто-оранжевый краситель S (E110); пунцо-

вый краситель 4 R (E124); повидон; макрогол 6000; триэтилцитрат; ванилин; воск отбеленный; воск карнаубский

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки двояковыпуклые круглой формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой красно-оранжевого цвета, с гладкой поверхностью и характерным запахом; допускаются колебания в окраске оболочки от красно-оранжевого до красного цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА

ВОБЭНЗИМ представляет собой комбинацию высокоактивных протеолитических энзимов (протеаз) растительного и животного происхождения, проявляющих стабильную фармакологическую активность. В комбинации энзимы оказывают *плейотропное (много-
ественное) действие*, обладая разнообразными эффектами на различные органы-мишени и биохимические процессы. Протеазы препарата реализуют свои системные эффекты через *имму-
номодулирующее, антиагрегантное, фибринолитическое, противоотечное, тромболитическое и вторично ана-
льгезирующее действия*. Важной способностью иммобилизованных эндогенными антипротеазами энзимов препарата является возможность перемещаться в сосудистом русле и присутствовать в различных органах и тканях, что имеет важное терапевтическое значение при системных воспалительных процессах и поражениях. В препарате реализована способность энзимов растительного и животного происхождения к кооперации и синергизму, за счет чего усиливается и взаимодополняется их действие.

Поступая в организм, таблетки препарата, покрытые защитной кишечнорастворимой оболочкой, проходят транзитом верхние отделы ЖКТ, не травмируя желудок и не участвуя в пищеварении. Защитная оболочка таблеток растворяется в тонком отделе кишечника, и энзимы препарата

В

мигрируют через стенку кишечника (эндоцитоз, пиноцитоз).

Часть протеолитических энзимов препарата всасывается путем резорбции интактных молекул и образует комплексы с транспортными белками крови — антипротеазами (α -2-макроглобулин и α -1-антитрипсин). При соединении с антипротеазами протеолитические энзимы препарата изменяют конформационную структуру транспортных макромолекул антипротеаз, вследствие чего антипротеазы переходят в активную форму, способную регулировать в сосудистом русле уровень цитокинов, факторов роста и гормонов.

Образование комплекса протеаза-антипротеаза позволяет замедлить выведение экзогенных протеолитических энзимов препарата из организма и увеличить время их циркуляции в кровотоке. В комплексе не происходит необратимой инактивации экзогенных энзимов, они сохраняют свою активность и реакционную способность по отношению к специфическим субстратам, аффинным к протеазам.

Антипротеаза (α -2-макроглобулин) маскирует антигенные детерминанты макромолекул протеаз препарата, что обеспечивает перемещение энзимов по сосудистому руслу без возникновения аллергической реакции иммунной системы и их доставку в отдаленные участки к очагу воспаления, независимо от локализации патологического процесса в организме.

Под воздействием энзимов препарата активированная форма α -2-макроглобулина приобретает способность регулировать уровень провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их сорбцию, транспортировку и клиренс. Таким образом энзимы препарата опосредованно, через активацию эндогенных антипротеаз, могут регулировать переход провоспалительного иммунного ответа в противовоспалительный. Про-

теолитические энзимы прерывают патологический каскад воспаления, оптимизируют ход воспаления, и предупреждают переход воспалительного процесса в хроническую стадию.

Активированные антипротеазы регулируют уровень трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в циркуляторном русле за счет его сорбции и элиминации. TGF- β имеет аутокринную природу регуляции, что затрудняет его контроль, и отвечает за замещение поврежденных участков органов соединительной тканью. Энзимы препарата опосредованно через антипротеазы снижают уровень TGF- β , т.о. регулируя репаративные процессы, физиологический рост соединительной ткани и формирование рубца, предупреждая при этом образование келоидного рубца и развитие спальной болезни.

Часть протеолитических энзимов препарата, оставшаяся в кишечнике, вступает в реакции пищеварения, улучшает расщепление белков, жиров, углеводов и других субстратов, а также способствует восстановлению экологии кишечника и микробного равновесия между аутохтонной (родственной) и условно-патогенной микрофлорой.

Энзимы препарата оказывают положительное воздействие на ход воспалительного процесса, ограничивают патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, восстанавливая иммунологическую реактивность организма. Протеазы препарата ускоряют распад медиаторов воспаления, нормализуют активность системы комплемента, осуществляют стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток и активизируют противоопухолевый иммунитет. Препарат снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ- γ) и способствует повышению продукции

противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), регулирует уровень Ig и антител, т.о. оказывая многосторонний иммуномодулирующий эффект, повышая активность фагоцитов и стимулируя интерферонез.

Под воздействием протеаз препарата происходит снижение количества циркулирующих иммунных комплексов (антиген-антитело) и мембранных депозитов иммунных комплексов с ускорением их элиминации (выведения) из тканей за счет шединга (расщепления) иммунных комплексов и снижения плотности адгезивных молекул.

Препарат уменьшает инфильтрацию интерстиция плазматическими белками, повышает элиминацию белкового детрита (клеточных отломков) и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов и некротизированных тканей, т.о. улучшая трофику тканей, способствуя уменьшению отека и улучшению проникновения ЛС в очаг воспаления. Энзимы препарата оптимизируют физиологическое течение репаративных процессов, ускоряют рассасывание гематом и отеков, нормализуют проницаемость стенок сосудов, улучшают микроциркуляцию и трофические процессы в зоне повреждения, уменьшают онкотическое давление в тканях, т.о. ускоряя заживление и выздоровление.

Препарат снижает концентрацию тромбосана и агрегацию (слипание) тромбоцитов, уменьшает экспрессию адгезивных молекул и адгезию клеток крови на эндотелии, повышает способность эритроцитов изменять свою форму (деформабельность), улучшая их пластичность для прохождения бифуркаций сосудов, что способствует эффективной доставке кислорода в ткани.

Препарат активизирует противосвертывающую систему крови, способствует восстановлению числа дискоцитов, уменьшает число активирован-

ных форм тромбоцитов, снижает общее количество микроагрегатов тромбоцитов, нормализует вязкость крови, т.о. улучшая реологические свойства крови и микроциркуляцию в тканях. Протеолитические энзимы препарата повышают фибринолитическую активность плазмы крови, активизируют функцию эндотелия, улучшают лимфоток, снабжение тканей кислородом и улучшают обмен веществ в организме.

Препарат снижает риск развития нежелательных эффектов, связанных с приемом гормональных препаратов (гиперкоагуляция, активация тромбоцитов, тромбообразование, сгущение крови).

Препарат оказывает выраженный антиоксидантный эффект, уменьшает перекисное окисление липидов, нормализует липидный обмен. Протеолитические энзимы препарата снижают уровень эндогенного холестерина, повышают содержание ЛПВП, снижают уровень ЛПНП, т.о. проявляя антиатерогенное действие. Препарат улучшает обмен полиненасыщенных жирных кислот, повышает антиоксидантную активность плазмы, снижает оксидативный стресс и способствует предупреждению развития системного воспаления.

Протеолитические энзимы препарата прерывают коммуникации и межклеточное взаимодействие между бактериями, затрудняют формирование мембран и матрикса биопленок, нарушают рост микробных колоний в биопленках (*in vitro*). Таким образом энзимы препарата создают благоприятные условия для проникновения антибиотиков в микробные сообщества (биопленки), повышая эффективность антибиотикотерапии. Протеазы препарата прерывают частоту передачи факторов резистентности к антибиотикам (плазмидных генов) между бактериями в микробных колониях, снижая при этом риск развития устойчивости (резистентности) к

антибиотикам. Нарушение энзимами кооперации и коммуникаций между бактериями по формированию защитного механизма — биопленки, делает бактерии более уязвимыми для антибиотиков. Препарат создает условия для повышения концентрации антибиотиков в очаге инфекции, что повышает эффективность антибактериальной терапии.

Энзимы препарата снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника) за счет улучшения переваривания пищи, расщепления субстратов, нормализации микрофлоры и восстановления эндоэкологии кишечника.

Протеазы препарата активизируют естественные механизмы неспецифической защиты, увеличивает выработку интерферонов, IgA и лизоцима, т.о. реализуя противовирусное и противомикробное действия.

ПОКАЗАНИЯ. Препарат применяется как составная часть комплексной терапии следующих заболеваний:

- *ангиология* — тромбозы, посттромбофлебитическая болезнь, эндартериит и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, профилактика рецидивирующих флебитов, лимфатический отек;
- *гастроэнтерология* — хронические воспалительные заболевания ЖКТ, гепатит, дисбиоз;
- *гинекология* — острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания гениталий: сальпингофорит, эндометрит, цервицит, вульвовагинит; гестоз, мастопатия, снижение частоты и выраженности нежелательных эффектов заместительной гормональной терапии, комплексная терапия невынашивания беременности II и III триместра, инфекции, передающиеся половым путем, в комплексе с антибиотиками: хламидиоз, уреаплазма, микоплазма;

- *дерматология* — атопический дерматит, угревая болезнь, зудящие дерматозы;
- *кардиология* — стенокардия напряжения, подострая стадия инфаркта миокарда (для улучшения реологических свойств крови и трофических процессов миокарда);
- *неврология* — рассеянный склероз, хронические нарушения мозгового кровообращения;
- *нефрология* — пиелонефрит, гломерулонефрит в комплексе с антибиотиками;
- *онкология* — улучшение переносимости химио- и лучевой терапии и снижение риска развития сопутствующих инфекционных осложнений;
- *оториноларингология* — гайморит, синусит, отит, ларингит в комплексе с антибиотиками;
- *офтальмология* — увеит, иридоциклит, гемофтальм, диабетическая ретинопатия, глаукома, офтальмохирургия, профилактика осложнений после операций;
- *педиатрия* — атопический дерматит, инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей (воспаление верхних и нижних дыхательных путей, пневмония), профилактика и лечение послеоперационных осложнений (нагноение и местный отек, плохое заживление ран, спайная болезнь);
- *пульмонология* — бронхит, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, туберкулез;
- *ревматология* — ревматоидный артрит, реактивный артрит, остеоартроз, ювенильный ревматоидный артрит;
- *стоматология* — инфекционно-воспалительные заболевания полости рта;
- *травматология* — травмы, хронические посттравматические процессы, воспаления мягких тканей, травмы в спортивной медицине;
- *урология* — цистит, цистопиелит, простатит, инфекции, передающиеся

ся половым путем (в комплексе с антибиотиками);

- **хирургия** — профилактика послеоперационных осложнений (воспаления, тромбозы, отеки), посттравматических и лимфатических отеков;
- **эндокринология** — диабетическая ангиопатия, диабетическая ретинопатия, аутоиммунный тиреоидит.

Профилактика:

- срыв адаптации и акклиматизации, постстрессорные нарушения;
- нарушения микроциркуляции, сосудистые катастрофы;
- развитие вирусных инфекций и их осложнения;
- нежелательные эффекты заместительной гормональной терапии;
- дисбиотические нарушения при антибактериальной терапии.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость отдельных компонентов препарата;
- заболевания, связанные с повышенной вероятностью кровотечений (гемофилия, тромбоцитопения);
- проведение гемодиализа;
- детский возраст до 5 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Беременность и лактация не являются противопоказанием для применения препарата. Беременным женщинам препарат рекомендуется применять как составную часть комплексной терапии невынашивания со II триместра беременности.

Дозировку и длительность применения препарата беременным рекомендуется согласовывать с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь.

Принимать не раскусывая, не менее чем за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой (150 мл).

Взрослые. Традиционно препарат назначают в минимальной терапевтической дозировке по 3 табл. 3 раза в день курсом от 2 до 5 нед.

При средней активности заболевания ВОБЭНЗИМ назначают в дозе 5 табл. 3 раза в день, курсом от 2 до 4 нед. При улучшении состояния пациента доза препарата со 2-й нед может быть снижена до 3 табл. 3 раза в день. Для достижения долгосрочного эффекта рекомендуется проводить повторные курсы препарата 1,5–2 мес с двухнедельным перерывом.

При высокой активности заболевания ВОБЭНЗИМ назначают в дозе 7 табл. 3 раза в день, курс — 3 нед. При улучшении состояния доза препарата может быть снижена со 2-й нед до 3 табл. 3 раза в день с продолжением курса до 1,5 мес. Длительность лечения определяется врачом.

При хронических длительно текущих заболеваниях ВОБЭНЗИМ может применяться по показаниям курсами от 3 до 6 мес с перерывами 2–4 нед.

При операциях. При проведении плановых операций препарат применяется для предупреждения развития осложнений (воспаление, келоидный рубец, спаечная болезнь). Препарат назначают до операции по 3 табл. 3 раза в день курсом 5 дней; за 3 дня до операции отменяют прием препарата. *С антибиотиками.* Для повышения эффективности антибиотиков и уменьшения выраженности побочных эффектов, а также профилактики дисбиоза препарат назначают на весь курс антибиотикотерапии в дозе по 5 табл. 3 раза в день. После завершения курса антибиотиков для восстановления микрофлоры кишечника ВОБЭНЗИМ рекомендуется принимать по 3 табл. 3 раза в день в течение 7–14 дней.

При химиотерапии. Для предупреждения инфекционных осложнений, улучшения переносимости и повышения качества жизни препарат назначают в качестве терапии «прикрытия» во время проведения химио- и лучевой терапии по 5 табл. 3 раза в день до завершения курса химио- и лучевой терапии. После окончания курса химиотерапии препарат назначают для

восстановления иммунитета по 3 табл. 3 раза в день; курс — 3 нед.

Для профилактики. При использовании препарата ВОБЭНЗИМ с профилактической целью, для повышения порога адаптации, устойчивости к болезням и снижения риска заболеваний и сосудистых катастроф, препарат рекомендуется применять по 2–3 табл. 3 раза в день. Курс — от 3 нед до 1,5 мес с повторением 2–3 раза в год.

Дети. В раннем возрасте дети испытывают затруднения при проглатывании таблеток, поэтому ВОБЭНЗИМ рекомендуется назначать детям с 5-летнего возраста. Препарат назначают из расчета 1 табл. на 6 кг веса ребенка 2 раза в день. Принимают препарат не раскусывая, за 30 мин до еды, или через 2 ч после приема пищи, запивая водой. Длительность курса лечения может быть от 2 до 5 нед, в зависимости от диагноза и состояния ребенка, и определяется врачом.

Доза препарата должна рассчитываться индивидуально для каждого ребенка до 12 лет. С 12 лет препарат назначают по схеме для взрослых: по 3 табл. 3 раза в день; курс — от 2 до 5 нед., длительность лечения определяется врачом и зависит от тяжести заболевания.

При инфекционных заболеваниях у детей препарат рекомендуется принимать совместно с антибиотиками с целью повышения их эффективности в течение всего курса антибиотикотерапии в дозировке согласно возрасту и весу ребенка.

Для восстановления экологии кишечника и повышения иммунитета после завершения антибактериальной и этиотропной противомикробной терапии препарат назначают по 1 табл. 2 раза в день, с 12 лет препарат назначают по 2 табл. 2 раза в день; рекомендуемый курс от 1 до 3 нед, длительность применения препарата определяется врачом.

При рецидивирующих воспалительных заболеваниях у часто и длительно

болеющих детей препарат рекомендуется принимать по 2 табл. 2 раза в день курсом 3–6 нед или в дозировке согласно возрасту и веса ребенка.

Для достижения стойкой ремиссии и улучшения состояния у часто и длительно болеющих детей рекомендуется проводить несколько повторных курсов препарата в год по 3–6 нед с перерывом 1–2 нед. Дозировка и длительность применения препарата у часто болеющих детей зависит от тяжести заболевания и определяется врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Препарат хорошо переносится при условии соблюдения режима приема: таблетки следует принимать не раскусывая, за 30 мин до еды или через 2 ч после приема пищи, запивая водой.

В отдельных случаях отмечались: тошнота, рвота, диарея, тяжесть в области желудка, незначительные изменения консистенции и запаха кала, кожные высыпания в виде крапивницы, аллергия на отдельные компоненты препарата, которые проходят при снижении дозы или отмене препарата. Синдрома отмены и привыкания не отмечено даже при длительном лечении высокими дозами препарата.

При появлении других побочных реакций, не отмеченных в инструкции, рекомендуется отменить прием препарата, обратиться к врачу и отправить информацию о побочной реакции в Представительство производителя в России (адрес указан в конце инструкции).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме препарата с другими лекарствами случаи несовместимости не описаны.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки препарата неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует иметь в виду, что в начале приема препарата симптомы заболевания могут обостряться; в таких случаях лечение

прерывать не следует, а рекомендуется временное снижение дозы препарата. При инфекционных заболеваниях препарат не заменяет антибиотика, а повышает их эффективность, увеличивая концентрацию антибиотиков в тканях, микробных колониях и очаге воспаления.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не является допингом и не оказывает негативное влияние на вождение автомобиля и выполнение работ, требующих высокой скорости психических и физических реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой: в блистерах по 20 шт.; во флаконах из ПЭВП по 800 шт.; в коробке картонной 2 или 10 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ГАЛВУС (GALVUS®)

Вилдаглиптин* 171

Novartis Pharma AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

вилдаглиптин 50 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 95,68 мг; лактоза безводная — 47,82 мг; карбоксиметилк-

рахмал натрия — 4 мг; магния сте-

арат — 2,5 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 50 мг: от белого до светло-желтого цвета, круглые, гладкие, со скошенными краями, на одной стороне маркировка «NVR», на другой стороне — «FB».

ФАРМАКОДИНАМИКА. Вилдаглиптин — представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно

ингибирует фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4). Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 (>90%) вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинтропного полипептида (ГИП) из кишечника в системный кровоток в течение всего дня.

Увеличивая уровни ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает повышение чувствительности β -клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. При применении вилдаглиптина в дозе 50–100 мг/сут у больных с сахарным диабетом типа 2 отмечается улучшение функции β -клеток поджелудочной железы. Степень улучшения функции β -клеток зависит от степени их исходного повреждения; так у лиц, не страдающих сахарным диабетом (с нормальным уровнем глюкозы в плазме крови), вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает уровень глюкозы.



табл. 50 мг, бл. 14, пач. картон. 2
Галвус

Повышая уровни эндогенного ГПП-1, видаглиптин увеличивает чувствительность α -клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение повышенной концентрации глюкагона во время еды, в свою очередь, вызывает уменьшение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением уровней ГПП-1 и ГИП, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как в прандиальный период, так и после приема пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Кроме того, на фоне применения видаглиптина отмечается снижение уровня липидов в плазме крови, однако этот эффект не связан с его действием на ГПП-1 или ГИП и улучшением функции β -клеток поджелудочной железы.

Известно, что повышение уровня ГПП-1 может приводить к замедлению опорожнения желудка, однако на фоне применения видаглиптина подобного эффекта не наблюдается.

При применении видаглиптина у 5795 больных с сахарным диабетом типа 2 в течение от 12 до 52 нед в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом, или инсулином отмечается достоверное длительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы крови натощак.

При использовании комбинации видаглиптина и метформина в качестве начальной терапии больных с сахарным диабетом типа 2 в течение 24 нед отмечалось дозозависимое снижение показателей HbA_{1c} и массы тела в сравнении с монотерапией данными препаратами. Случаи развития гипогликемии были минимальны в обеих группах терапии.

В клиническом исследовании при применении видаглиптина в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в сочетании со средней (скорость клубочковой фильтрации СКФ ≥ 30 но < 50 мл/мин/1,73 м²) или тяжелой (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) степенью почечной недостаточности, отмечалось клинически значимое снижение HbA_{1c} по сравнению с группой, получающей плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция* Видаглиптин быстро абсорбируется при приеме внутрь с абсолютной биодоступностью 85%. В терапевтическом диапазоне доз увеличение C_{max} видаглиптина в плазме и AUC практически прямо пропорционально повышению дозы препарата.

После приема внутрь натощак время достижения C_{max} видаглиптина в плазме крови составляет 1ч 45 мин. При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции препарата снижается незначительно; отмечается уменьшение C_{max} на 19% и увеличение T_{max} до 2 ч 30 мин. Однако прием пищи не оказывает влияния на степень абсорбции и AUC.

Распределение

Связывание видаглиптина с белками плазмы низкое (9,3%). Препарат распределяется эквивалентно между плазмой и эритроцитами. Распределение видаглиптина происходит предположительно экстраваascularно, V_{ss} в равновесном состоянии после в/в введения составляет 71 л.

Метаболизм

Биотрансформация является основным путем выведения видаглиптина. В организме у человека подвергается превращению 69% дозы препарата. Основным метаболит — LAY151 (57% дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза циано-компонента. Около 4% дозы препарата подвергается амидному гидролизу.

В экспериментальных исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз препарата. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов цитохрома P450. Вилдаглиптин не является субстратом изоферментов CYP450, не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома P450.

Экскреция и элиминация

После приема внутрь препарата около 85% дозы выводится почками и 15% — через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. $T_{1/2}$ после приема внутрь составляет около 3 ч независимо от дозы. Пол, индекс массы тела и этническая принадлежность не оказывают влияние на фармакокинетику вилдаглиптина.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (6–10 баллов по классификации *Child-Pugh*) после однократного применения препарата отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 20 и 8% соответственно. У больных с тяжелой печеночной недостаточностью (12 баллов по классификации *Child-Pugh*) биодоступность вилдаглиптина повышается на 22%. Увеличение или уменьшение максимальной биодоступности вилдаглиптина, не превышающее 30%, не является клинически значимым. Корреляции между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлено.

Нарушение функции почек. У пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) на гемодиализе отмечается повышение C_{max} на 8–66% и AUC на 32–134%, не коррелирующее с тяжестью нарушения, а также увеличение AUC неактивного метаболита LAY151 в 1,6–6,7 раза, зависящее от

тяжести нарушения. $T_{1/2}$ вилдаглиптина не изменяется.

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Максимальное увеличение биодоступности препарата на 32% (увеличение C_{max} на 18%) у людей старше 70 лет не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

Применение у пациентов в возрасте ≤ 18 лет. Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2:

- в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями;
- в комбинации с метформином в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений;
- в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата;
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена.

С осторожностью:

Галвус не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, включая больных с повышенной активностью печеночных ферментов (АЛТ или АСТ $> 2,5$ раза выше ВГН — $2,5 \times \text{ВГН}$).

Поскольку опыт применения Галвус у больных с терминальной стадией ХПН на гемодиализе ограничен, препарат рекомендуется назначать с осторожностью у данной категории больных.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В экспериментальных исследованиях при назначении в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенное действие на плод. Достаточных данных по применению препарата Галвус у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности. При нарушениях обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частоты неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации концентрации глюкозы крови при беременности рекомендуется терапия препаратами инсулина.

Поскольку неизвестно, выделяется ли видаглиптин с грудным молоком у человека, препарат Галвус не следует применять в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи.

Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально, в зависимости от эффективности и переносимости.

Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом или инсулином — 50 или 100 мг 1 раз в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета типа 2, получающих лечение инсулином, препарат Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут.

Дозу 50 мг/сут следует назначать в 1 прием утром, дозу 100 мг/сут — по 50 мг 2 раза в сутки, утром и вечером.

При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза препарата Галвус составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сходной с таковой в дозе 50 мг/сут.

При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов — метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндионона или инсулина.

Пациенты с нарушениями функции печени или почек. У больных с легкими нарушениями функции почек и печени не требуется коррекция режима дозирования препарата. У больных с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (включая терминальную стадию ХПН на гемодиализе) препарат следует применять в дозе 50 мг 1 раз в сутки.

Пациенты в возрасте ≥65 лет. У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования препарата Галвус.

Применение у пациентов в возрасте ≤18 лет. Поскольку опыта применения препарата Галвус у детей и подростков младше 18 лет нет, не рекомендуется применять препарат у данной категории больных.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При применении препарата Галвус в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Корреляции между частотой нежелательных явлений (НЯ) и возрастом, полом, этнической принадлежностью, продол-

жительностью применения или режимом дозирования не выявлено.

Частота развития ангионевротических отеков на фоне терапии препаратом Галвус составляла $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ (грация редко) и была сходной с таковой в контрольной группе. Наиболее часто ангионевротический отек отмечался при назначении препарата в комбинации с ингибиторами АПФ. В большинстве случаев ангионевротические отеки были умеренной степени тяжести и исчезали в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии препаратом Галвус редко отмечались нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения и отклонения показателей функции печени от нормы разрешились самостоятельно без осложнений после прекращения терапии препаратом. При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота повышения активности печеночных ферментов (АЛТ или АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$) составляла 0,2 или 0,3% соответственно (по сравнению с 0,2% в контрольной группе). Повышение активности печеночных ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестатическими изменениями или желтухой.

Для оценки частоты встречаемости нежелательных явлений использовались следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

При применении препарата Галвус в качестве монотерапии

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций (0,2 или 0,1% соответственно) была не выше

таковой в группе плацебо (0,6%) или препарата сравнения (0,5%).

На фоне монотерапии в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота развития гипогликемии без увеличения степени тяжести состояния составляла 0,5% (2 человека из 409) или 0,3% (4 из 1082), что сопоставимо с препаратом сравнения и плацебо (0,2%). При применении препарата Галвус в виде монотерапии не отмечалось повышения массы тела пациентов.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение; нечасто — головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто — запор.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — периферические отеки.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки в комбинации с метформином

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0,4% (в группах вилдаглиптин (50 мг 2 раза в сутки) + метформин и плацебо + метформин случаев отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций не отмечалось).

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки в комбинации с метформином гипогликемия отмечалась в 0,9 и 0,5% случаев соответственно (в группе плацебо + метформин — 0,4%). В группе препарата Галвус не наблюдалось развития тяжелой гипогликемии. Комбинированная терапия вилдаглиптин + метформин не влияла на массу тела пациентов.

Со стороны нервной системы: часто — тремор, головокружение, головная боль.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в комбинации с метформином.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с производными сульфонилмочевины

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с глимепиридом частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0,6% (по сравнению с 0% в группе глимепирид + плацебо).

Частота развития гипогликемии у больных, получавших препарат Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки вместе с глимепиридом, составила 1,2% (по сравнению с 0,6% в группе плацебо + глимепирид). В группе препарата Галвус не наблюдалось развития тяжелой гипогликемии.

При применении препарата Галвус в рекомендованной дозе (50 мг 1 раз в сутки) в комбинации с глимепиридом не отмечалось повышения массы тела пациентов.

Со стороны нервной системы: часто — тремор, головокружение, головная боль.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — астения.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки в комбинации с производными тиазолидиндиона

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с пиоглитазоном частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0,7% (в группах вилдаглиптин (50 мг 2 раза в сутки) + пиоглитазон и плацебо + пиоглитазон случаев отмены терапии в

связи с развитием нежелательных реакций не отмечалось).

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз в сутки в комбинации с пиоглитазоном в дозе 45 мг гипогликемия не отмечалась; в группе вилдаглиптин (в дозе 50 мг 2 раза в сутки) + пиоглитазон (в дозе 45 мг) гипогликемия отмечалась в 0,6% случаев, а у больных, получавших плацебо + пиоглитазон в дозе 45 мг, — в 1,9% случаев. В группе препарата Галвус не наблюдалось развития тяжелой гипогликемии. Среднее увеличение массы тела по сравнению с плацебо у пациентов, получавших препарат Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки вместе с пиоглитазоном, составляло + 0,1 кг или + 1,3 кг соответственно. При добавлении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки к пиоглитазону в дозе 45 мг в сутки частота развития периферических отеков составляла 8,2 и 7% соответственно (по сравнению с 2,5% на фоне монотерапии пиоглитазоном). Однако при назначении начальной комбинированной терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки вместе с пиоглитазоном в дозе 45 мг в сутки периферические отеки наблюдались у 3,5 или 6,1% больных соответственно (по сравнению с 9,3% на фоне монотерапии пиоглитазоном в дозе 30 мг в сутки).

Со стороны сосудов: часто — периферические отеки.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — увеличение массы тела.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с инсулином

При назначении препарата в комбинации с инсулином не отмечалось повышения риска развития гипогликемии по сравнению с комбинацией плацебо + инсулин. Среднее увеличение массы тела по сравнению с плацебо у пациентов, получавших препарат

Галвус в дозе 50 мг 2 раза в сутки вместе с инсулином, составляло + 0,9 кг.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль;

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипогликемия.

Постмаркетинговые исследования: во время проведения постмаркетинговых исследований были выявлены следующие побочные реакции: редко — гепатит (обратим при прекращении терапии), частота неизвестна — крапивница, панкреатит.

Если любые из указанных в описании побочных эффектов усугубляются, или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в описании, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат Галвус обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

Поскольку препарат не является субстратом ферментов цитохрома P450, а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, взаимодействие препарата Галвус с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами P450, маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптина также не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинически значимого взаимодействия препарата Галвус с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета типа 2 (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипин, дигоксин, рамиприл, симвастатин, валсартан, варфарин) не установлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Препарат Галвус хорошо переносится при назначении в дозе до 200 мг/сут.

Симптомы: при применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться боли в мышцах, редко — легкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение концентрации липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы препарата Галвус до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей с парестезиями, и повышение концентрации креатинфосфокиназы, АЛТ, С-реактивного белка и миоглобина. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата.

Лечение: выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Нарушения функции печени.* Поскольку в редких случаях при применении вилдаглиптина отмечалось повышение активности aminотрансфераз (как правило, без клинических проявлений), перед назначением препарата Галвус, а также регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 мес) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. Если у пациента выявлена повышенная активность aminотрансфераз, этот результат следует подтвердить повторным исследованием, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до тех пор, пока они не нормализуются. Если превышение активности АСТ или АЛТ в 3×ВГН подтверждено повторным исследованием, препарат рекомендуется отменить.

При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата

Галвус терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя. При необходимости инсулинотерапии препарат Галвус применяют только в комбинации с инсулином. Препарат не следует применять у пациентов с сахарным диабетом типа 1 или для лечения диабетического кетоацидоза.

Влияние на способность управлять автотранспортом и/или работать с механизмами. Влияние препарата Галвус на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами не установлено. При развитии головокружения на фоне лечения препаратом пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 50 мг. По 7 или 14 шт. в блистере. 2, 4, 8, 12 блистеров помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ГАЛВУС МЕТ (GALVUS MET)

Вилдаглиптин* + Метформин* 172

Novartis Pharma AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

вилдаглиптин 50 мг
метформина гидрохлорид 500 мг
850 мг
1000 мг

вспомогательные вещества: гипрололаз; магния стеарат; гипро-меллоза; титана диоксид (E171); макрогол 4000; тальк; железа оксид желтый (E172); железа оксид красный (E172) — для таблеток,

покрытых пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг: овальные, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого со слабым розоватым оттенком цвета. На одной стороне маркировка «NVR», на другой стороне — «LLO».

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 850 мг: овальные, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, желтого со слабым сероватым оттенком цвета. На одной стороне маркировка «NVR», на другой стороне — «SEN».

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 1000 мг: овальные, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, темно-желтого с сероватым оттенком цвета. На одной стороне маркировка «NVR», на другой стороне — «FLO».

ФАРМАКОДИНАМИКА. В состав препарата Галвус Мет входят 2 гипогликемических средства с разными механизмами действия: вилдаглиптин,



табл. п.п.о. 50 мг + 1000 мг, бл. 10,
пач. картон. 3
Галвус Мет

относящийся к классу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), и метформин (в форме гидрохлорида) — представитель класса бигуанидов. Комбинация этих компонентов позволяет более эффективно контролировать уровень глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 24 ч.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин — представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент ДПП-4, разрушающий глюкагоноподобный пептид 1-го типа (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП).

Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции ГПП-1 и ГИП из кишечника в системный кровоток в течение всего дня. Повышая уровни ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает увеличение чувствительности β -клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. Степень улучшения функции β -клеток зависит от степени их исходного повреждения, так у лиц, не страдающих сахарным диабетом (с нормальным уровнем глюкозы в плазме крови) вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает уровень глюкозы.

Повышая уровни эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин увеличивает чувствительность α -клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение уровня избыточного глюкагона во время еды, в свою очередь, вызывает уменьшение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением уровней ГПП-1 и ГИП, вызывает

уменьшение продукции глюкозы печенью как во время, так и после приема пищи, что приводит к снижению уровня глюкозы в плазме крови.

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечалось снижение уровня липидов в плазме крови после приема пищи, однако этот эффект не связан с его действием на ГПП-1 или ГИП и улучшением функции островковых клеток поджелудочной железы.

Известно, что повышение уровня ГПП-1 может приводить к замедлению опорожнения желудка, однако на фоне применения вилдаглиптина подобного эффекта не наблюдается.

При применении вилдаглиптина у 5759 больных с сахарным диабетом 2 типа в течение 52 нед в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом, или инсулином отмечалось достоверное длительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы крови натощак.

Метформин

Метформин улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом типа 2, снижая уровни глюкозы в плазме как до, так и после еды. Метформин снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и снижает инсулинорезистентность за счет усиления захвата и утилизации глюкозы периферическими тканями. В отличие от производных сульфанилмочевины, метформин не вызывает гипогликемии ни у пациентов с сахарным диабетом типа 2, ни у здоровых испытуемых (за исключением особых случаев). Терапия препаратом не приводит к развитию гиперинсулинемии. При применении метформина секреция инсулина не меняется, в то время как уровни инсулина в плазме крови натощак и в течение дня могут снижаться.

Метформин индуцирует внутриклеточный синтез гликогена, действуя

на гликогенсинтазу, и усиливает транспорт глюкозы некоторыми мембранными белками-переносчиками глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

При применении метформина отмечается благоприятное влияние на метаболизм липопротеидов: снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов, не связанное с влиянием препарата на концентрацию глюкозы в плазме.

Вилдаглиптин + Метформин

При применении комбинированной терапии вилдаглиптин/метформин в суточных дозах 1500–3000 мг метформина и 50 мг вилдаглиптина в течение 1 года наблюдалось статистически значимое стойкое снижение концентрации глюкозы крови (определяемое по уменьшению уровня HbA_{1c}) и увеличение доли больных, у которых снижение уровня HbA_{1c} составило не менее 0,6–0,7% (по сравнению с группой пациентов, продолжавших получать только метформин).

У пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина, статистически значимого изменения массы тела по сравнению с исходным состоянием не отмечалось. Через 24 нед после начала лечения в группах пациентов, получавших вилдаглиптин в комбинации с метформином, отмечалось снижение САД и ДАД по сравнению с исходным состоянием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Вилдаглиптин*

Всасывание. При приеме внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, C_{max} достигается через 1,75 ч после приема. При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции вилдаглиптина снижается незначительно: отмечается уменьшение C_{max} на 19% и увеличение времени ее достижения до 2,5 ч. Прием пищи не оказывает влияния на степень абсорбции и АUC.

Абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 85%. C_{max} и АUC в терапевтическом диапазоне

доз увеличиваются примерно пропорционально дозе.

Распределение. Степень связывания вилдаглиптина с белками плазмы крови низкая (9,3%). Препарат распределяется равномерно между плазмой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит предположительно экстраваскулярно, V_{ss} в равновесном состоянии после в/в введения составляет 71 л.

Метаболизм. Биотрансформация является основным путем выведения вилдаглиптина. В организме человека подвергается превращению 69% дозы препарата. Основной метаболит — LAY151 (57% дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза циано-компонента. Около 4% дозы препарата подвергаются амидному гидролизу.

В экспериментальных исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз препарата. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов цитохрома P450. По данным исследований *in vitro*, вилдаглиптин не является субстратом изоферментов P450, не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома CYP450.

Выведение. После приема внутрь препарата около 85% дозы выводится с мочой и 15% — с калом, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При в/в введении средний $T_{1/2}$ достигает 2 ч, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 и 13 л/ч соответственно. $T_{1/2}$ после приема внутрь составляет около 3 ч независимо от дозы.

Фармакокинетика в особых случаях. Пол, индекс массы тела и этническая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетику вилдаглиптина.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (6–10 баллов по классификации

Child-Pugh) после однократного применения препарата отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 20 и 8% соответственно. У больных с тяжелой печеночной недостаточностью (12 баллов по классификации Child-Pugh) биодоступность вилдаглиптина повышается на 22%. Максимальное изменение биодоступности вилдаглиптина, увеличение или уменьшение в среднем до 30%, не является клинически значимым. Корреляции между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлено.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек и у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) на гемодиализе отмечается повышение $C_{\max}$ на 8–66% и AUC на 32–134%, не коррелирующее с тяжестью нарушения, а также увеличение AUC неактивного метаболита LAU151 в 1,6–6,7 раза зависящее от тяжести нарушения. $T_{1/2}$ вилдаглиптина не изменяется. Опыт длительного применения вилдаглиптина у больных с терминальной стадией ХПН на гемодиализе ограничен.

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Максимальное увеличение биодоступности препарата на 32% (увеличение $C_{\max}$ на 18%) у людей старше 70 лет не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4

Применение у пациентов в возрасте ≤ 18 лет. Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Метформин

Всасывание. Абсолютная биодоступность метформина при приеме внутрь в дозе 500 мг натощак составляла 50–60%. $C_{\max}$ в плазме достигается через 1,81–2,69 ч после приема. При увеличении дозы препарата от

500 до 1500 мг, либо в дозах от 850 до 2250 мг внутрь, отмечалось более медленное увеличение фармакокинетических параметров (чем следовало бы ожидать для линейной зависимости). Этот эффект обусловлен не столько изменением выведения препарата, сколько замедлением его всасывания. На фоне приема пищи степень и скорость всасывания метформина также несколько снижались. Так, при однократном приеме препарата в дозе 850 мг вместе с пищей отмечалось снижение $C_{\max}$ и AUC примерно на 40 и 25%, и увеличение $T_{\max}$ на 35 мин. Клиническое значение данных фактов не установлено.

Распределение. При однократном приеме внутрь в дозе 850 мг кажущийся V_{ss} метформина составляет (654 ± 358) л. Препарат практически не связывается с белками плазмы, в то время как производные сульфонилмочевины связываются с ними более чем на 90%. Метформин проникает в эритроциты (вероятно усиление этого процесса со временем). При применении метформина по стандартной схеме (стандартные доза и частота приема) C_{ss} препарата в плазме крови достигается в течение 24–48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В ходе контролируемых клинических исследований $C_{\max}$ метформина в плазме крови не превышала 5 мкг/мл (даже при приеме в высоких дозах).

Выведение. При однократном в/в введении метформина здоровым добровольцам он выводится почками в неизменном виде. При этом препарат не метаболизируется в печени (у человека не выявлено никаких метаболитов) и не выводится с желчью. Поскольку почечный клиренс метформина примерно в 3,5 раза превышает клиренс креатинина, основным путем элиминации препарата является канальцевая секреция. При приеме внутрь примерно 90% всосавшейся дозы выводится через почки в течение

ние первых 24 ч, при этом $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 6,2 ч. $T_{1/2}$ метформина из цельной крови составляет около 17,6 ч, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

Фармакокинетика в особых случаях. Пол пациентов не оказывает влияния на фармакокинетику метформина.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью изучение фармакокинетических особенностей метформина не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов со сниженной функцией почек (оцениваемой по клиренсу креатинина) $T_{1/2}$ метформина из плазмы и цельной крови увеличивается, а его почечный клиренс снижается пропорционально снижению клиренса креатинина.

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. По ограниченному данным фармакокинетических исследований у здоровых людей в возрасте ≥ 65 лет отмечалось снижение суммарного плазменного клиренса метформина и увеличение $T_{1/2}$ и C_{max} по сравнению с молодыми лицами. Эти особенности фармакокинетики метформина у лиц старше 65 лет вероятно, связаны с изменениями функции почек. Поэтому у пациентов старше 80 лет назначение препарата Галвус Мет возможно только при нормальном клиренсе креатинина.

Применение у пациентов в возрасте ≤ 18 лет. Фармакокинетические особенности метформина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Применение у пациентов различной этнической принадлежности. Нет доказательств влияния этнической принадлежности пациентов на фармакокинетические особенности метформина. В контролируемых клинических исследованиях метформина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 различной этнической принадлеж-

ности гипогликемическое действие препарата проявлялось в одинаковой степени.

Вилдаглиптин + Метформин

В исследованиях показана биоэквивалентность по показателям AUC и C_{max} препарата Галвус Мет в 3 разных дозировках (50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг и 50 мг/1000 мг) и вилдаглиптина и метформина, принятых в соответствующих дозах в виде отдельных таблеток.

Пища не влияет на степень и скорость всасывания вилдаглиптина в составе препарата Галвус Мет. Значения C_{max} и AUC метформина в составе препарата Галвус Мет при одновременном приеме с пищей снижались на 26 и 7% соответственно. Кроме того, на фоне приема пищи замедлялось всасывание метформина, что приводило к увеличению T_{max} (от 2 до 4 ч). Подобное изменение C_{max} и AUC на фоне приема пищи отмечалось и в случае применения метформина в отдельности, однако в последнем случае изменения были менее значительными. Влияние пищи на фармакокинетику вилдаглиптина и метформина в составе препарата Галвус Мет не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в отдельности.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;

- у больных, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов;

- в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину

или любым другим компонентам препарата;

- почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг% (>135 мкмол/л) — для мужчин и $\geq 1,4$ мг% (>110 мкмол/л) — для женщин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания);
- острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность;
- нарушения функции печени;
- острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой), диабетический кетоацидоз (должен корректироваться инсулинотерапией), лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств — препарат не назначается за 2 сут и в течение 2 сут после их проведения;
- беременность;
- период лактации;
- сахарный диабет 1 типа;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- дети до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена);
- пациенты с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей — не следует применять препарат, поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечал-

ся лактоацидоз, возможно являющийся одним из побочных эффектов метформина.

С осторожностью рекомендуется применять препараты, содержащие метформин пациентам старше 60 лет, при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В экспериментальных исследованиях при назначении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении вилдаглиптина в комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод.

Поскольку достаточных данных по применению препарата Галвус Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушениях обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частоты неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином.

Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, препарат Галвус Мет не следует применять в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Режим дозирования препарата Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении препарата Галвус Мет не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина — 100 мг.

Рекомендуемую начальную дозу следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, препарат Галвус Мет принимают во время еды.

Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптином

Лечение можно начинать с 1 табл. (50 мг/500 мг) 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать.

Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформином

В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Галвус Мет можно начинать с 1 табл. (50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг) 2 раза в сутки.

Начальная доза препарата Галвус Мет у больных, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток

В зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение препаратом Галвус Мет следует начинать с таблетки максимально близкой по дозировке к существующему лечению (50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг), и титровать по эффекту.

Пациенты с нарушением функции почек. Препарат не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки $\geq 1,5$ мг% (>135 мкмол/л) — для мужчин и $\geq 1,4$ мг% (>110 мкмол/л) — для женщин.

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается снижение функции почек, данной категории бо-

льных препарат Галвус Мет назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после определения клиренса креатинина для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у больных старше 65 лет необходимо регулярно контролировать функцию почек.

Применение у пациентов в возрасте ≤ 18 лет. Поскольку безопасность и эффективность препарата Галвус Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для оценки частоты развития нежелательных явлений использовались следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); иногда ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), включая отдельные случаи.

Нежелательные реакции, возможно связанные с применением комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином (частота развития которых в группе вилдаглиптин + метформин отличалась от таковой на фоне применения плацебо и метформина более чем на 2%) представлены ниже:

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, тремор.

При применении вилдаглиптина в комбинации с метформином в различных дозах гипогликемия отмечалась в 0,9% случаев (для сравнения в группе плацебо в комбинации с метформином — в 0,4%).

Частота нежелательных явлений со стороны пищеварительной системы на фоне комбинированной терапии вилдаглиптин/метформин составляла 12,9%. При применении метформина подобные нежелательные явления отмечались у 18,1% пациентов.

В группах пациентов, получавших метформин в комбинации с вилдаг-

липидном, желудочно-кишечные нарушения отмечались с частотой 10–15%, а в группе пациентов, получавших метформин в комбинации с плацебо, — с частотой 18%.

При применении вилдаглиптина в качестве монотерапии

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: часто — запор.

Дерматологические реакции: иногда — кожная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — артралгия.

Прочие: иногда — периферические отеки.

При применении комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин не отмечалось клинически значимого повышения частоты вышеуказанных нежелательных явлений, отмечавшихся при приеме вилдаглиптина.

На фоне монотерапии вилдаглиптином или метформином частота развития гипогликемии составляла 0,4% (иногда).

Монотерапия вилдаглиптином и комбинированное лечение вилдаглиптин + метформин не оказывали влияния на массу тела пациентов.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.

Постмаркетинговые исследования: во время проведения постмаркетинговых исследований были выявлены следующие побочные реакции: частота неизвестна — крапивница.

Изменения со стороны лабораторных показателей: при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 раз в сутки или 100 мг/сут (в 1 или 2 приема) в течение 1 года частота повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН, составила 0,3 и 0,9% соответственно (0,3% в

группе плацебо). Повышение активности АЛТ и АСТ, как правило, протекало бессимптомно, не нарастало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

При применении метформина в качестве монотерапии

Нарушения метаболизма: очень редко — снижение всасывания витамина В₁₂, лактоацидоз.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита; часто — металлический привкус во рту.

Со стороны печени и желчных путей: очень редко — нарушения биохимических показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко — кожные реакции (в частности эритема, зуд, крапивница).

Поскольку уменьшение всасывания витамина В₁₂ и снижение его сывороточной концентрации на фоне применения метформина отмечалось очень редко у пациентов, получавших препарат в течение длительного времени, данное нежелательное явление не имеет клинического значения. Учитывать возможность уменьшения всасывания витамина В₁₂ следует только у пациентов с мегалобластной анемией.

Отдельных случаев нарушения биохимических показателей функции печени или гепатита, которые наблюдались на фоне применения метформина, разрешались после его отмены.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Вилдаглиптин + Метформин

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) и метформина (1000 мг 1 раз в сутки) клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между ними отмечено не было. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения препарата Галвус Мет у пациентов, получав-

ших другие сопутствующие препараты и вещества, непредвиденных взаимодействий выявлено не было.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов цитохрома P450, а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами P450, маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5. Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета типа 2 (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфаринном) не установлено.

Метформин

Фуросемид увеличивает $C_{\max}$ и AUC метформина, но не влияет на его почечный клиренс. Метформин снижает $C_{\max}$ и AUC фуросемида и также не влияет на его почечный клиренс.

Нифедипин увеличивает всасывание, $C_{\max}$ и AUC метформина, кроме того, он увеличивает выведение его с мочой. Метформин практически не влияет на фармакокинетические параметры нифедипина.

Глибенкламид не влияет на фармакокинетические/фармакодинамические параметры метформина. Метформин, в целом, снижает $C_{\max}$ и AUC глибенкламида, однако величина эффекта сильно варьирует. По этой причине клиническое значение подобно-го взаимодействия остается неясным. Органические катионы, например амилорид, дигоксин, морфин, прока-

инамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм, ванкомицин и др., выводящиеся почками путем канальцевой секреции, теоретически могут взаимодействовать с метформином, поскольку они конкурируют за общие системы транспорта почечных канальцев. Так, циметидин увеличивает как концентрацию метформина в плазме/крови, так и его AUC — на 60 и 40% соответственно. Метформин не влияет на фармакокинетические параметры циметидина. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Галвус Мет вместе с препаратами, влияющими на функцию почек или распределение метформина в организме.

Некоторые препараты могут вызывать гипергликемию и способствуют снижению эффективности гипогликемических средств. К подобным препаратам относятся тиазиды и другие диуретики, ГКС, фенотиазины, тиреоидные гормоны, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, антагонисты кальция и изониазид. При назначении подобных сопутствующих препаратов или, напротив, в случае их отмены рекомендуется тщательно контролировать эффективность метформина (его гипогликемическое действие) и, в случае необходимости, корректировать дозу препарата. Не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем уровня содержания глюкозы.

Хлорпромазин: при приеме в больших дозах (100 мг 1 раз в сутки) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем уровня глюкозы.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза у больных сахарным диабетом на фоне функциональной почечной недостаточности.

Назначаемые в виде инъекций бета₂-симпатомиметики: повышают гликемию вследствие стимуляции бета₂-рецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

Поскольку при применении метформина у больных с острой алкогольной интоксикацией повышается риск развития лактоацидоза (в особенности, при голодании, истощении или печеночной недостаточности), при лечении препаратом Галвус Мет следует воздерживаться от употребления алкоголя и ЛС, содержащих этиловый спирт.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* *вилдаглиптин* — хорошо переносится при назначении в дозе до 200 мг/сут. При применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться боли в мышцах, редко — легкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение концентрации липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезиями, и повышением концентрации КФК, АСТ, С-реактивного белка и миоглобина. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата.

Метформин — отмечено несколько случаев передозировки метформина,

в т.ч. в результате приема внутрь препарата в количестве более 50 г. При передозировке метформина примерно в 10% случаев наблюдалась гипогликемия (однако ее связь с приемом препарата не установлена). В 32% случаев отмечался лактоацидоз. Ранними симптомами лактоацидоза являются тошнота, рвота, диарея, снижение температуры тела, боли в животе, боли в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

Лечение: вилдаглиптин — выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY15I) может быть удален из организма путем гемодиализа.

Метформин — симптоматическое лечение, основываясь на состоянии больного и клинических проявлениях. Выводится из крови с помощью гемодиализа (с клиренсом до 170 мл/мин) без развития гемодинамических нарушений. Таким образом, гемодиализ может применяться для выведения метформина из крови при передозировке препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов, получающих инсулин, препарат Галвус Мет не может заменить инсулин.

Вилдаглиптин

Нарушения функции печени. Поскольку при применении вилдаглиптина повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений) отмечалось несколько чаще, чем в контрольной группе, перед назначением препарата Галвус Мет, а также регулярно в ходе лечения препаратом, рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. Если у пациента выявлена повышенная активность аминотрансфераз, этот результат следует подтвердить повторным исследованием, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции

печени до тех пор, пока они не нормализуются. Если превышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раз выше ВГН подтверждено повторным исследованием, препарат рекомендуется отменить.

Метформин

Лактоацидоз — представляет собой очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, возникающее при накоплении метформина в организме. Лактоацидоз на фоне применения метформина отмечался, в основном, у больных сахарным диабетом с почечной недостаточностью высокой степени тяжести. Риск развития лактоацидоза повышается у больных с сахарным диабетом, плохо поддающихся лечению, при кетоацидозе, длительном голодании, длительном злоупотреблении алкоголем, печеночной недостаточности и заболеваниях, вызывающих гипоксию.

При развитии лактоацидоза отмечается одышка, боль в животе и гипотермия, за которой следует кома. Диагностическую ценность имеют следующие лабораторные показатели: снижение рН крови, сыровоточная концентрация лактата выше 5 ммоль/л, а также увеличенный анионный интервал и повышенное соотношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз лекарственный препарат следует отменить, а пациента немедленно госпитализировать.

Контроль функции почек. Поскольку метформин в значительной степени выводится почками, риск его накопления и развития лактоацидоза тем выше, чем в большей степени нарушена функция почек. При применении препарата Галвус Мет следует регулярно проводить оценку почечной функции, особенно при следующих состояниях, способствующих ее нарушению: начальная фаза лечения гипотензивными препаратами, гипогликемическими средствами или НПВС. Как правило, функцию почек

следует оценивать перед началом лечения препаратом Галвус Мет, а затем — не менее 1 раза в год для пациентов с нормальной функцией почек и не менее 2–4 раз в год для пациентов с креатинином сыворотки выше ВГН. У пациентов с высоким риском нарушения почечной функции, ее следует контролировать более 2–4 раз в год. При появлении признаков ухудшения функции почек препарат Галвус Мет следует отменить.

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств для внутрисосудистого введения. При проведении рентгенологических исследований, требующих внутрисосудистого введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, препарат Галвус Мет следует временно отменить (во время исследования, или непосредственно перед ним, а также в течение 48 ч после проведения исследования), поскольку внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может приводить к резкому ухудшению функции почек и увеличивать риск развития лактоацидоза. Возобновить прием препарата Галвус Мет можно только после проведения повторной оценки функции почек.

Гипоксия. При острой сердечно-сосудистой недостаточности (шок), острой сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда и других состояниях, для которых характерна гипоксия, возможно развитие лактоацидоза и преренальной острой почечной недостаточности. При возникновении вышеуказанных состояний препарат следует немедленно отменить.

Хирургические вмешательства. На время хирургических вмешательств (за исключением малых операций, не связанных с ограничением потребления пищи и жидкости) препарат Галвус Мет следует отменить. Возобновить прием препарата можно после того, как пациент начнет самостоятельно принимать пищу и будет показана

но, что функция почек у него не нарушена.

Употребление алкоголя. Установлено, что алкоголь усиливает эффект метформина на метаболизм лактата. Пациентов следует предупреждать о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения препарата Галвус Мет.

Содержание витамина В₁₂. Установлено, что метформин примерно в 7% случаев вызывает бессимптомное снижение сывороточной концентрации витамина В₁₂. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. Поэтому после отмены метформина и/или заместительной терапии витамином В₁₂ сывороточная концентрация витамина В₁₂ быстро нормализуется. Пациентам, получающим препарат Галвус Мет, рекомендуется не реже 1 раза в год проводить общий анализ крови и в случае выявления каких-либо нарушений определять их причину и принимать соответствующие меры. По-видимому, у некоторых пациентов (например у больных с недостаточным потреблением или нарушениями всасывания витамина В₁₂ или кальция) имеется предрасположенность к снижению сывороточной концентрации витамина В₁₂. В подобных случаях можно рекомендовать определять сывороточную концентрацию витамина В₁₂ не реже 1 раза в 2–3 г.

Ухудшение состояния пациентов с сахарным диабетом типа 2, ранее отвечавших на терапию. Если у пациента с сахарным диабетом типа 2, ранее отвечавшего на терапию, появились признаки ухудшения состояния (изменение лабораторных показателей или клинические проявления), причем симптоматика выражена нечетко, следует незамедлительно провести анализы для выявления кетоацидоза и/или лактоацидоза. Если ацидоз в той или иной форме подтвержден, следует немедленно отменить препарат и принять надлежащие меры.

Гипогликемия. Обычно у пациентов, получающих только препарат Галвус Мет, гипогликемия не отмечается, однако она может возникать на фоне низкокалорийной диеты (когда интенсивная физическая нагрузка не компенсируется калорийностью пищи), либо на фоне употребления алкоголя. Гипогликемия наиболее вероятна у пожилых, ослабленных или истощенных больных, а также на фоне гипопитуитаризма, надпочечниковой недостаточности или алкогольной интоксикации. У пожилых пациентов и у лиц, получающих β-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена.

Снижение эффективности гипогликемических средств. При стрессе (лихорадке, травме, инфекции, хирургическом вмешательстве и т.д.), возникшем у пациента, получающего гипогликемические средства по стабильной схеме, возможно резкое снижение эффективности последних на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость отменить препарат Галвус Мет и назначить инсулин. Возобновить лечение препаратом Галвус Мет можно после окончания острого периода.

Влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами. Влияние препарата Галвус Мет на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне применения препарата следует воздерживаться от управления автотранспортом и работы с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. По 10 шт. в блистере. 1, 3, 6, 12, 18 или 36 блистеров помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГЕПАГАРД® (HEPAGUARD)

ООО «АнвиЛаб» (Россия)



капс. 0,3 г, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 3
Гепагард®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы 1 капс.
эссенциальные фосфо-
липиды 280 мг
витамин Е (токоферола
ацетат) 7,5 мг
вспомогательные вещества: маг-
ния стеарат

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологиче-
ски активная добавка к пище — источ-
ник лецитина и дополнительный ис-
точник витамина Е.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Ме-
таболическое.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Эс-
сенциальные фосфолипиды — основ-
ные компоненты клеточных мембран
(оболочек клеток), относятся к классу
высокоспециализированных липидов,
которые оказывают восстанавливаю-
щее и регенерирующее действие на
структуру и функции клеточных мемб-
ран, тормозят разрушение клеток. Яв-
ляются незаменимыми факторами рос-
та и развития, необходимыми для фун-

кционирования всех клеток организма.
Очень быстро усваиваются и устраи-
вают мембранные дефекты клеток.

При регулярном курсовом приеме эс-
сенциальных фосфолипидов удается
ослабить перекисное окисление ли-
пидов, уменьшить степень выражен-
ности мембранных повреждений,
ускорить регенерацию клеток, улуч-
шить процессы метаболизма, проте-
кающие в печени и головном мозге,
улучшить обмен холестерина.

Гепагард® обладает гепатопротектор-
ным действием, а также способствует
нормализации и улучшению процес-
сов пищеварения, улучшает функци-
ональное состояние ЖКТ. Кроме
того, прием Гепагард® способствует
поддержанию нервной системы,
улучшению памяти и проводимости
нервных импульсов.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве
БАД к пище при состояниях, характе-
ризующихся повышенной потребно-
стью организма в эссенциальных фос-
фолипидах и витамине Е: для улучше-
ния функционального состояния пе-
чени и антиоксидантной системы ор-
ганизма; оптимизации пищевого об-
мена веществ; при пониженной сопро-
тивляемости организма к воздейст-
вию токсических веществ; для защиты
клеточных мембран от окисления;
поддержания функциональной дея-
тельности нервной системы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индиви-
дуальная непереносимость компонен-
тов БАД, беременность.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДО-
ЗЫ.** *Внутрь.* Взрослым по 2 капс. 2
раза в день во время еды. Продолжи-
тельность приема — 1 мес.

В четырех капсулах содержится эс-
сенциальных фосфолипидов 1120 мг
и витамин Е 30 мг. Рекомендуемая
дозировка обеспечивает оптималь-
ную суточную потребность взрослого
в эссенциальных фосфолипидах и ви-
тамине Е.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Капсулы.* По 10 капс. в контурной ячейковой упаковке; по 3 упаковки в пачке картонной.

ГЕПАГАРД АКТИВ® (HEPAGUARD ACTIVE)

ООО «АнвиЛаб» (Россия)



капс. 0,36 г, уп. 30,
пач. картон. 1

Гепегард Актив®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы 1 капс.

эссенциальные фосфо-
липиды 222 мг

L-карнитин 133 мг

витамин E (токоферола
ацетат) 1,25 мг

вспомогательные вещества: маг-
ния стеарат

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологиче-
ски активная добавка к пище — источ-
ник лецитина и дополнительный ис-
точник L-карнитина и витамина E.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. *Ме-
таболическое.*

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Эс-
сенциальные фосфолипиды — основ-
ные компоненты клеточных мембран
(оболочек клеток), относятся к классу
высокоспециализированных липидов,

которые оказывают восстанавливаю-
щее и регенерирующее действие на
структуру и функции клеточных мем-
бран, тормозят разрушение клеток. Яв-
ляются незаменимыми факторами рос-
та и развития, необходимыми для фун-
кционирования всех клеток организма.
Очень быстро усваиваются и устраи-
вают мембранные дефекты клеток.

При регулярном курсовом приеме эс-
сенциальных фосфолипидов удается
ослабить перекисное окисление ли-
пидов, уменьшить степень выражен-
ности мембранных повреждений,
ускорить регенерацию клеток, улуч-
шить процессы метаболизма, проте-
кающие в печени.

Гепегард Актив® обладает гепатопр-
отекторным действием, а также спо-
собствует нормализации процессов
пищеварения, улучшает функцио-
нальное состояние ЖКТ. Кроме того,
прием Гепегард Актив® способствует
поддержанию нервной системы и
проводимости нервных импульсов.

L-карнитин играет важную роль в
нормализации функции печени и ее
защите. Способствует катаболиче-
ским превращениям жирных кислот,
защищает печень от жировой инфи-
льтрации, способствует усилению
синтеза антиандрогенных ЛПВП.

Пищевая ценность активных компо-
нентов комплекса Гепегард Актив® в
зависимости от суточной потребности:
лецитин соевый (эссенциальные
фосфолипиды) — 10%; L-карнитин —
137%*; витамин E — 37%*.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве
БАД к пище при состояниях, характе-
ризующихся повышенной потребно-
стью организма в эссенциальных фос-
фолипидах, L-карнитине и витамине
E: для профилактики ожирения пече-
ни; снижения уровня холестерина;
улучшения функционального состоя-
ния печени и антиоксидантной систе-
мы организма; улучшения метаболи-
ческой функции печени; оптимизации
пищевого обмена веществ; при пони-

Г

женной сопротивляемости организма к воздействию токсических веществ; для защиты клеточных мембран от окисления; поддержания функциональной деятельности нервной системы; повышения детоксикационной функции печени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость компонентов БАД.

Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Взрослым по 1 капс. 3 раза в день во время еды. Продолжительность приема — 1 мес.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы. По 10 капс. в контурной ячейковой упаковке; по 3 упаковки в пачке картонной.

Гинкго двулопастного листьев экстракт (*Ginkgo Bilobae foliorum extract*)

📁 *Синонимы*

Билобил® форте: капс.
(KKKA) 136

ГИНКОУМ®

Гинкго двулопастного листьев экстракт 200

Эвалар ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

★ **Капсулы** 1 капс.

активное вещество:

гинкго двулопастного экстракт сухой, стандартизованный с содержанием флавоноловых гликозидов — 22–27% и терпеновых лактонов — 5–12% 0,04 г

вспомогательные вещества:

МКЦ — 0,109 г; кальция стеарат — 0,001 г



капс. 40 мг, уп. контурн. яч. 15,
пач. картон. 2

Гинкоум®

капсула твердая желатиновая
корпус капсулы: железа оксид черный (E172); железа оксид красный (E172); титана диоксид (E171); железа оксид желтый (E172); желатин
крышечка капсулы: железа оксид черный (E172); железа оксид красный (E172); титана диоксид (E171); железа оксид желтый (E172); желатин

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Капсулы: твердые, желатиновые, от светло-коричневого до темно-коричневого цвета, размер №1.

Содержимое капсул: порошок или частично скомковавшийся порошок от желтого до светло-коричневого цвета с беловатыми и темными вкраплениями.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Улучшает мозговое кровообращение и снабжение мозга кислородом и глюкозой. Обладает вазорегулирующим влиянием преимущественно на сосуды головного мозга. Улучшает кровоток, препятствует агрегации тромбоцитов. Препятствует образованию свободных радикалов.

ПОКАЗАНИЯ

- нарушения мозгового кровообращения, сопровождающиеся расстройством внимания, ухудшением памяти, снижением интеллектуальных способностей, головокружением, шумом в ушах, головной болью;
- нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции, сопровождающиеся ощущением холода в конечностях, болью при ходьбе, болезненными судорогами и тяжестью в ногах, парестезиями;
- нарушения функции внутреннего уха, проявляющиеся головокружением, неустойчивой походкой и шумом в ушах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- пониженная свертываемость крови;
- эрозивный гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 12 лет (в связи с отсутствием достаточного количества клинических данных).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи.

Если врачом не был рекомендован другой режим дозирования, следует придерживаться следующих рекомендаций по приему препарата.

Для симптоматического лечения расстройств мозгового кровообращения: по 1–2 капс. (соответствует 40–80 мг стандартизированного сухого экстракта гинкго билоба) 3 раза в день. Продолжительность курса лечения — не менее 8 нед.

При нарушениях периферического кровообращения: по 1 капс. (соответствует 40 мг стандартизированного

сухого экстракта гинкго билоба) 3 раза в день или по 2 капс. (соответствует 80 мг стандартизированного сухого экстракта гинкго билоба) 2 раза в день. Продолжительность курса лечения — не менее 6 нед.

При сосудистой или инволюционной патологии внутреннего уха: по 1 капс. (соответствует 40 мг стандартизированного сухого экстракта гинкго билоба) 3 раза в день или по 2 капс. (соответствует 80 мг стандартизированного сухого экстракта гинкго билоба) 2 раза в день.

Если был пропущен прием препарата или было принято недостаточное его количество, последующий прием следует проводить так, как это указано в данной инструкции, без каких-либо изменений.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции (покраснение, отечность кожи, зуд), диспепсия, головная боль, снижение свертываемости крови, нарушения слуха, головокружение. О любых нежелательных явлениях при приеме препарата следует сообщить лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не исключено взаимодействие препарата Гинкоум® с ЛС, обладающими противосвертывающим действием.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки препарата до настоящего времени зарегистрированы не были.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Внимание! Все предписания должны строго соблюдаться!

В случае внезапного ухудшения или потери слуха нужно незамедлительно обратиться к врачу. Консультация врача также необходима при частом головокружении и шуме в ушах.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 40 мг. В контурных ячейковых упаковках по 15 шт. В банках полимерных по 30, 60, 90 шт. 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок или 1 банка в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Глибенкламид* + Метформин* (Glibenclamide* + Metformin*)

📁 *Синонимы*

Глюкованс®: табл. п.п.о.

(Takeda) 202

Гликлазид* (Gliclazide*)

📁 *Синонимы*

Диабетон® МВ: табл. с мо-

диф. высвоб. (Servier) 257

Глиметиприд* (Glimepiride*)

📁 *Синонимы*

Амарил®: табл. (Представи-
тельство Акционерного общества

«Санофи-авентис груп») 66

Глиметиприд* + Метформин* (Glimepiride* + Metformin*)

📁 *Синонимы*

Амарил® М: табл. п.п.о.

(Представительство Акционер-
ного общества «Санофи-авентис
груп») 76

ГЛЮКОВАНС® (GLUCOVANCE®)

Глибенкламид* + Метформин* 202

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активные вещества:

глибенкламид 2,5 мг

метформина гидрохло-

рид 500 мг

вспомогательные вещества

ядро: кроскармеллоза натрия — 14 мг; повидон К30 — 20 мг;

МКЦ — 56,5 мг; магния стеарат — 7 мг

оболочка пленочная: Opadry OY-L-24808 розовый — 12 мг (лактозы моногидрат — 36%; гипромеллоза 15сР — 28%; титана диоксид — 24,39%; макрогол — 10%; железа оксид желтый — 1,3%; железа оксид красный — 0,3%; железа оксид черный — 0,01%; вода очищенная — q.s.)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активные вещества:

глибенкламид 5 мг

метформина гидрохло-

рид 500 мг

вспомогательные вещества

ядро: кроскармеллоза натрия — 14

мг; повидон К30 — 20 мг; МКЦ —

54 мг; магния стеарат — 7 мг

оболочка: Opadry 31F22700 жел-

тый — 12 мг (лактозы моногидрат — 36%; гипромеллоза 15сР —

28%; титана диоксид — 20,42%; макрогол — 10%; краситель хино-

лин желтый — 3%; железа оксид

желтый — 2,5%; железа оксид



табл. п.п.о. 2,5 мг + 500 мг, бл. 15,
пач. картон. 2

Глюкованс®

красный — 0,08%; вода очищенная — q.s.)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 2,5+500 мг: двояковыпуклые капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой светлого-оранжевого цвета, с гравировкой «2,5» на одной стороне.

Таблетки 5+500 мг: двояковыпуклые капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Глюкованс® представляет собой фиксированную комбинацию двух пероральных гипогликемических средств различных фармакологических групп: метформин и глибенкламид.

Метформин относится к группе бигуанидов и снижает содержание как базальной, так и постприандиальной глюкозы в плазме крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Имеет 3 механизма действия:

- снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину, потребление и утилизацию глюкозы клетками в мышцах;
- задерживает всасывание глюкозы в ЖКТ.

Препарат также оказывает благоприятное действие на липидный состав крови, снижая уровень общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

Глибенкламид относится к группе производных сульфонилмочевины II поколения. Содержание глюкозы при приеме глибенкламида снижается в результате стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Метформин и глибенкламид имеют различные механизмы действия, но взаимно дополняют гипогликемическую активность друг друга. Комбинация двух гипогликемических



табл. п.п.о. 5 мг + 500 мг, бл. 15,
пач. картон. 2
Глюкованс®

средств имеет синергический эффект в снижении содержания глюкозы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. **Глибенкламид.** При приеме внутрь абсорбция из ЖКТ составляет более 95%. Глибенкламид, входящий в состав препарата Глюкованс®, является микронизированным. $C_{\max}$ в плазме достигается примерно за 4 ч, V_d — около 10 л. Связь с белками плазмы — 99%. Почти полностью метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, которые выводятся почками (40%) и с желчью (60%). $T_{1/2}$ — от 4 до 11 ч.

Метформин. После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ достаточно полно, $C_{\max}$ в плазме достигается в течение 2,5 ч. Примерно 20–30% метформина выводится через ЖКТ в неизмененном виде. Абсолютная биодоступность составляет от 50 до 60%. Метформин быстро распределяется в тканях, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. $T_{1/2}$ составляет в среднем 6,5 ч. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается, так же как и клиренс креатинина.

на, при этом $T_{1/2}$ увеличивается, что приводит к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Сочетание метформина и глибенкламида в одной лекарственной форме имеет ту же биодоступность, что и при приеме таблеток, содержащих метформин или глибенкламид изолированно. На биодоступность метформина в сочетании с глибенкламидом не влияет прием пищи, так же как и на биодоступность глибенкламида. Однако скорость абсорбции глибенкламида возрастает при приеме пищи.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 у взрослых:

- при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей терапии метформином или производными сульфонилмочевины;
- для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформин и производное сульфонилмочевины) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к вспомогательным веществам;
- сахарный диабет типа I;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (Cl креатинина <60 мл/мин);
- острые состояния, которые могут привести к изменению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств (см. «Особые указания»);
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: сердечная или дыхательная недостаточность, недав-

но перенесенный инфаркт миокарда, шок;

- печеночная недостаточность;
- порфирия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием миконазола;
- обширные хирургические операции;
- хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- соблюдение гипокалорийной диеты (<1000 кал/сут).

Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза.

Глюкованс® содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью: лихорадочный синдром, надпочечниковая недостаточность, гипопункция передней доли гипофиза, заболевания щитовидной железы с некомпенсированным нарушением ее функции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Применение препарата противопоказано в период беременности. Пациентка должна быть предупреждена о том, что в период лечения препаратом Глюкованс® необходимо информировать врача о планируемой беременности и о наступлении беременности. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности в период приема Глюкованса® препарат должен быть отменен и назначено лечение инсулином.

Глюкованс® противопоказан при грудном вскармливании, поскольку отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня гликемии.

Начальная доза составляет 1 табл. препарата Глюкованс® 2,5+500 мг или 5+500 мг 1 раз в день. Во избежание гипогликемии начальная доза не должна превышать дневную дозу глибенкламида (или эквивалентную дозу другого ранее принимаемого препарата сульфонилмочевины) или метформина, если они применялись в качестве терапии первой линии. Рекомендуются увеличивать дозу не более чем на 5 мг глибенкламида + 500 мг метформина в день каждые 2 или более недель для достижения адекватного контроля содержания глюкозы в крови.

Замещение предшествующей комбинированной терапии метформином и глибенкламидом: начальная доза не должна превышать дневную дозу глибенкламида (или эквивалентную дозу другого препарата сульфонилмочевины) и метформина, принимаемых ранее. Каждые 2 или более недель после начала лечения дозу препарата корректируют в зависимости от уровня гликемии.

Максимальная суточная доза составляет 4 табл. препарата Глюкованс® 5+500 мг или 6 табл. препарата Глюкованс® 2,5+500 мг.

Режим дозирования

Режим дозирования зависит от индивидуального назначения.

Для дозировок 2,5+500 мг и 5+500 мг:
- 1 раз в день, утром во время завтрака, при назначении 1 табл. в день;

- 2 раза в день, утром и вечером, при назначении 2 или 4 табл. в день.

Для дозировки 2,5+500 мг:

- 3 раза в день, утром, днем и вечером, при назначении 3, 5 или 6 табл. в день.

Для дозировки 5+500 мг:

- 3 раза в день, утром, днем и вечером, при назначении 3 табл. в день.

Таблетки следует принимать во время еды. Каждый прием препарата должен сопровождаться приемом пищи с достаточно высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии.

Пожилые пациенты

Доза препарата подбирается исходя из состояния функции почек. Начальная доза не должна превышать 1 табл. препарата Глюкованс® 2,5+500 мг. Необходимо проводить регулярную оценку функции почек.

Дети

Препарат Глюкованс® не рекомендован для применения у детей.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В ходе лечения препаратом Глюкованс® могут наблюдаться следующие побочные эффекты. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом: очень частые — $\geq 1/10$; частые — $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечастые — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редкие — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; очень редкие — $< 1/10000$; единичные — не могут оцениваться при имеющихся данных.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (см. «Передозировка», «Особые указания»). Редко — приступы печеночной порфирии и кожной порфирии; очень редко — лактоацидоз (см. «Особые указания»). Снижение всасывания витамина B₁₂, сопровождавшееся снижением его концентрации в сыворотке крови при длительном применении метформина. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии. Дисульфирамоподобная реакция при употреблении алкоголя.

Лабораторные показатели: нечасто — увеличение концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови от средней до умеренной степени; очень редко — гипонатриемия.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: данные нежелательные явления исчезают после отмены препарата. Редко — лейкопения и

тромбоцитопения; очень редко — агранулоцитоз, гемолитическая анемия, аплазия костного мозга и панцитопения.

Со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Со стороны органов зрения: в начале лечения может возникнуть временное нарушение зрения из-за снижения содержания глюкозы в крови.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Данные симптомы чаще встречаются в начале лечения и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для профилактики развития указанных симптомов рекомендуется принимать препарат в 2 или 3 приема; медленное повышение дозы препарата также улучшает его переносимость.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко — кожные реакции, такие как зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь; очень редко — кожный или висцеральный аллергический васкулит, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Иммунологические реакции: очень редко — анафилактический шок. Могут встречаться реакции перекрестной гиперчувствительности к сульфонамидам и их производным.

Гепатобилиарные расстройства: очень редко — нарушение показателей функции печени или гепатит, требующие прекращения лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Противопоказанные комбинации

Связанные с применением глибенкламида

Миконазол: может провоцировать развитие гипогликемии (вплоть до развития комы).

Связанные с применением метформина
Йодсодержащие контрастные средства: в зависимости от функции почек прием препарата следует прекра-

тить за 48 ч до или после в/в введения йодсодержащих контрастных средств.

Нерекомендуемые комбинации

Связанные с применением производных сульфонилмочевины

Алкоголь: очень редко наблюдается антабусная реакция (непереносимость алкоголя) при одновременном приеме алкоголя и глибенкламида. Прием алкоголя может увеличивать гипогликемическое действие (по средством ингибирования компенсаторных реакций или задержки его метаболической инактивации), что может способствовать развитию гипогликемической комы. В период лечения препаратом Глюкованс® следует избегать приема алкоголя и ЛС, содержащих алкоголь.

Фенилбутазон: повышает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (замещает производные сульфонилмочевины в местах связывания с белком и/или уменьшает их элиминацию). Предпочтительно использовать другие противовоспалительные средства, обнаруживающие меньшие взаимодействия, или же предупреждать пациента о необходимости самостоятельного контроля уровня гликемии; при необходимости, следует скорректировать дозу при совместном применении противовоспалительного средства и после его прекращения.

Связанные с применением глибенкламида

Бозентан: в комбинации с глибенкламидом повышает риск гепатотоксического действия. Рекомендуется избегать одновременного приема этих препаратов. Также может снижаться гипогликемический эффект глибенкламида.

Связанные с применением метформина

Алкоголь: риск развития лактоацидоза усиливается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания или плохого питания, или печеночной недостаточности. В пери-

од лечения препаратом Глюкованс® следует избегать приема алкоголя и ЛС, содержащих алкоголь.

Комбинации, требующие осторожности

Связанные с применением всех гипогликемических средств

Хлорпромазин: в высоких дозах (100 мг/сут) вызывает повышение уровня гликемии (снижает выброс инсулина). Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови и, при необходимости, скорректировать дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения нейролептика и после прекращения его применения.

ГКС и тетракозактид: увеличение в крови содержания глюкозы, иногда сопровождающееся кетозом (ГКС вызывают снижение толерантности к глюкозе). Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови и, при необходимости, скорректировать дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения ГКС и после прекращения их применения.

Даназол: оказывает гипергликемическое действие. При необходимости лечения даназолом и при прекращении приема последнего требуется коррекция дозы препарата Глюкованс® под контролем уровня гликемии.

β₂-адреномиметики: за счет стимуляции β₂-адренорецепторов повышают концентрацию глюкозы в крови. Меры предосторожности: необходимо предупредить пациента и установить контроль содержания глюкозы в крови, возможен перевод на инсулинотерапию.

Диуретики: увеличение содержания глюкозы в крови. Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться кор-

рекция дозы гипогликемического средства в ходе одновременного применения с диуретиками и после прекращения их применения.

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл): применение ингибиторов АПФ способствует снижению содержания глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата Глюкованс® в ходе одновременного применения с ингибиторами АПФ и после прекращения их применения.

Связанные с применением метформина

Диуретики: лактоацидоз, возникающий при приеме метформина на фоне функциональной почечной недостаточности, вызванной приемом диуретиков, в особенности петлевых.

Связанные с применением глибенкламида

β-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и симпатомиметики маскируют некоторые симптомы гипогликемии: сердцебиение и тахикардию; большинство неселективных β-адреноблокаторов повышают частоту развития и тяжесть гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения.

Флуконазол: увеличение T_{1/2} глибенкламида с возможным возникновением проявлений гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться корректировка дозы гипогликемических препаратов в ходе одновременного лечения флуконазолом и после прекращения его применения.

Другие взаимодействия: комбинации, которые следует принять во внимание

Связанные с применением глибенкламида

Десмопрессин: Глюкованс® может снижать антидиуретический эффект десмопрессина.

Антибактериальные ЛС из группы сульфаниламидов, фторхинолоны, антикоагулянты (производные кумарина), ингибиторы МАО, хлорамфеникол, пентоксифиллин, гиполипидемические ЛС из группы фибратов, диопирамид: риск развития гипогликемии на фоне применения глибенкламида.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке возможно развитие гипогликемии из-за наличия производного сульфонилмочевины в составе препарата (см. «Особые указания»).

Легкие и умеренные симптомы гипогликемии без потери сознания и неврологических проявлений могут быть скорректированы немедленным потреблением сахара. Необходимо выполнить коррекцию дозы и/или изменить режим питания. Возникновение тяжелых гипогликемических реакций, сопровождающихся комой, пароксизмом или другими неврологическими расстройствами, у больных сахарным диабетом требует оказания неотложной медицинской помощи. Необходимо в/в введение раствора декстрозы сразу после установления диагноза или возникновения подозрения на гипогликемию до госпитализации пациента. После восстановления сознания необходимо дать больному пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

Длительная передозировка или наличие сопряженных факторов риска могут спровоцировать развитие лактоацидоза, т.к. в состав препарата входит метформин (см. «Особые указания»). Лактоацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактоацидоза должно проводиться в клинике. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим вывести лактат и метформин, является гемодиализ. Клиренс глибенкламида в плазме крови может увеличиваться у паци-

ентов с заболеваниями печени. Поскольку глибенкламид активно связывается с белками крови, то препарат не элиминируется при диализе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. На фоне лечения препаратом Глюкованс® необходимо регулярно контролировать уровень гликемии натощак и после еды.

Лактоацидоз

Лактоацидоз является крайне редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза у пациентов, получавших метформин, возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как плохо контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и сильным недомоганием. В тяжелых случаях может отмечаться ацидотическая одышка, гипоксия, гипотермия и кома.

Диагностическими лабораторными показателями являются: низкий показатель рН крови, концентрация лактата в плазме выше 5 ммоль/л, повышенный анионный интервал и соотношение лактат/пируват.

Гипогликемия

Так как Глюкованс® содержит глибенкламид, то прием препарата сопровождается риском возникновения гипогликемии у пациента. Постепенное титрование дозы после начала лечения может предотвратить возникновение гипогликемии. Данное лече-

ние может быть назначено только пациенту, придерживающемуся режима регулярного приема пищи (включая завтрак). Важно, чтобы потребление углеводов было регулярным, так как риск развития гипогликемии увеличивается при позднем приеме пищи, недостаточном или несбалансированном потреблении углеводов. Развитие гипогликемии наиболее вероятно при гипокалорийной диете, после интенсивной или продолжительной физической нагрузки, при употреблении алкоголя или приеме комбинации гипогликемических средств. Из-за компенсаторных реакций, вызванных гипогликемией, может возникать потливость, страх, тахикардия, гипертензия, сердцебиение, стенокардия и аритмия. Последние симптомы могут отсутствовать, если гипогликемия развивается медленно, в случае вегетативной нейропатии или при одновременном приеме β -адреноблокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина или симпатомиметиков. Другими симптомами гипогликемии у больных сахарным диабетом могут являться головная боль, голод, тошнота, рвота, выраженная усталость, расстройство сна, возбужденное состояние, агрессия, нарушение концентрации внимания и психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, нарушение зрения, дрожь, паралич и парестезия, головокружение, делирий, судороги, сомноленция, бессознательное состояние, поверхностное дыхание и брадикардия.

Осторожное назначение препарата, подбор дозы и надлежащие инструкции для пациента являются важными для снижения риска развития гипогликемии. Если у пациента повторяются приступы гипогликемии, которые являются либо тяжелыми, либо связанными с незнанием симптомов, следует рассмотреть возможность лечения другими гипогликемическими средствами.

Факторы, способствующие развитию гипогликемии:

- одновременное употребление алкоголя, особенно при голодании;
- отказ или (особенно касается пожилых пациентов) неспособность пациента взаимодействовать с врачом и следовать рекомендациям, изложенным в инструкции по применению;
- плохое питание, нерегулярный прием пищи, голодание или изменения в диете;
- дисбаланс между физической нагрузкой и приемом углеводов;
- почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- передозировка препарата Глюкованс®;
- отдельные эндокринные нарушения: недостаточность функции щитовидной железы, гипопифиза и надпочечников;
- одновременный прием отдельных лекарственных препаратов.

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетика и/или фармакодинамика может меняться у пациентов с печеночной недостаточностью или тяжелой почечной недостаточностью. Возникающая у таких пациентов гипогликемия может быть продолжительной, в этом случае должно быть начато соответствующее лечение.

Нестабильность содержания глюкозы в крови

В случае хирургического вмешательства или другой причины декомпенсации диабета рекомендуется предусмотреть временный переход на инсулинотерапию. Симптомами гипергликемии являются учащенное мочеиспускание, выраженная жажда, сухость кожи.

За 48 ч до планового хирургического вмешательства или в/в введения йодсодержащего рентгеноконтрастного средства прием препарата Глюкованс® следует прекратить. Лечение рекомендуется возобновить через 48

ч и только после того как функция почек была оценена и признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять С1 креатинина и/или содержание креатинина в сыворотке крови: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2–4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с С1 креатинина на ВГН.

Рекомендуется соблюдать особую осторожность в случаях, когда функция почек может быть нарушена, например у пожилых пациентов или в случае начала антигипертензивной терапии, приема диуретиков или НПВС.

Другие меры предосторожности

Пациент должен сообщить врачу о появлении бронхолегочной инфекции или инфекционного заболевания мочеполовых органов.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациенты должны быть информированы о риске возникновения гипогликемии и соблюдать меры предосторожности при управлении автомобилем и работе с механизмами, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг+500 мг и 5 мг+500 мг: в блистерах из ПВХ/фольга алюминиевая по 15 или 20 шт.; в пачке картонной 2 блистера по 15 шт. или 3 блистера по 20 шт.; на блистер и пачку картонную нанесен символ «М» для защиты от фальсификации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГЛЮКОФАЖ® (GLUCOPHAGE®)

Метформин* 378

Takeda



табл. п.п.о. 1000 мг, бл. 10,
пач. картон. 3
Глюкофаж®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

метформина гидрохлорид.....

500 мг

850 мг

1000 мг

вспомогательные вещества: повидон — 20/34/40 мг; магния стеарат — 5/8,5/10 мг

оболочка пленочная: таблетки 500 и 850 мг — гипромеллоза — 4/6,8 мг; таблетки 1000 мг — *Opadry* чистый (гипромеллоза — 90,9%, макрогол 400 — 4,55%, макрогол 800 — 4,55%) — 21 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки 500 и 850 мг: двояковыпуклые круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого

цвета; на поперечном разрезе — однородная белая масса.

Таблетки 1000 мг: двояковыпуклые овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской с обеих сторон и гравировкой «1000» на одной стороне; на поперечном разрезе — однородная белая масса.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Глюкофаж® снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Тормозит глюконеогенез в печени. Задерживает всасывание углеводов в кишечнике. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь метформин достаточно полно абсорбируется из ЖКТ. Абсолютная биодоступность составляет 50–60%. $C_{\max}$ (примерно 2 мкг/л или 15 мкмоль) в плазме достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс метформина у здоровых субъектов составляет 440 мл/мин (в 4 раза больше, чем Cl креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 6,5 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ возрастает, появляется риск кумуляции препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет типа 2 у взрослых;
- в комбинации с инсулином — при сахарном диабете типа 2, особенно

при выраженной степени ожирения, сопровождающейся вторичной резистентностью к инсулину;

- сахарный диабет типа 2 у детей с 10-летнего возраста — как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метформину или к любому из вспомогательных веществ;
- диабетические кетоацидоз, прекома и кома;
- нарушение функции почек (Cl креатинина < 60 мл/мин);
- острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания);
- клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда и т.д.);
- серьезные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инсулинотерапии);
- нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- период в течение не менее 2 дней до и после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодосодержащего контрастного вещества;
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут);
- беременность;
- грудное вскармливание;

Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что



табл. п.п.о. 850 мг, бл. 15,
нач. картон. 2
Глюкофаж®

связано с повышенным риском развития у них молочно-кислого ацидоза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина, препарат должен быть отменен и назначена инсулинотерапия.

За матерью и новорожденным устанавливается наблюдение. Так как данных по проникновению в грудное молоко нет, то данный препарат противопоказан при грудном вскармливании. При необходимости применения препарата Глюкофаж® в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Взрослые — монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами

Обычная начальная доза составляет 500 мг 2–3 раза в сутки после или во время приема пищи. Возможно дальнейшее постепенное увеличение

дозы в зависимости от уровня глюкозы в крови.

Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500–2000 мг/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2–3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема. Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.

Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000–3000 мг/сут, могут быть переведены на прием Глюкофажа® 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема.

В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® в дозе, указанной выше.

Взрослые — комбинация с инсулином
Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® 500 и 850 мг составляет 1 табл. 2–3 раза в сутки, Глюкофаж® 1000 мг — 1 табл. 1 раз в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения глюкозы крови.

Дети и подростки

У детей с 10-летнего возраста Глюкофаж® может применяться как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2–3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через 10–15 дней дозу необходимо скорректировать на основании результатов измерения глюкозы крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2–3 приема.

Пациенты пожилого возраста

Из-за возможного снижения функции почек дозу метформина необходимо подбирать под регулярным кон-

тролем показателей функции почек (уровень креатинина в сыворотке не менее 2–4 раз в год).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (не могут оцениваться при имеющихся данных).

Побочные действия представлены в порядке снижения значимости.

Со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин 2 или 3 раза в день во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко — кожные реакции, такие как эритема, зуд, сыпь.

Со стороны обмена веществ: очень редко — лактоацидоз (см. «Особые указания»).

У пациентов, получавших длительное время лечение метформином, наблюдалось снижение всасывания витамина B_{12} , сопровождавшееся снижением его концентрации в сыворотке крови. Эти эффекты быстро обратимы при отмене метформина и обычно клинически не значимы ($< 0,01\%$). Снижение уровня витамина B_{12} необходимо принимать во внимание у пациентов с мегалобластной анемией.

Гепатобилиарные расстройства: имеются единичные сообщения о нарушении показателей функции печени или гепатитах; после отмены метформина нежелательные явления полностью исчезают.

Опубликованные данные, постмаркетинговые данные, а также контролируемые клинические исследования в ограниченной детской популяции в возрастной группе 10–16 лет показывают, что побочные эффекты по характеру и тяжести схожи с таковыми у взрослых пациентов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Нерекомендуемые комбинации*

Даназол: не рекомендуется одновременный прием даназола, учитывая его гипергликемическое действие. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® под контролем уровня содержания глюкозы.

Алкоголь: прием алкоголя повышает риск развития лактоацидоза во время острой алкогольной интоксикации, особенно на фоне голодания и низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности. Во время приема препарата следует избегать употребления алкоголя и ЛС, содержащих этанол.

Комбинации, требующие особой осторожности

Хлорпромазин: при приеме в больших дозах (100 мг/сут) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® под контролем уровня гликемии.

ГКС: при системном и местном применении понижают толерантность к глюкозе, повышают гликемию, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® под контролем уровня гликемии.

Диуретики: при одновременном приеме петлевые диуретики могут привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует на-

значать Глюкофаж®, если С1 креатинина ниже 60 мл/мин.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: рентгенологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза у больных сахарным диабетом на фоне функциональной почечной недостаточности. Назначение препарата Глюкофаж® следует отменить за 48 ч до и в течение 48 ч после рентгенологического исследования с использованием рентгеноконтрастных средств.

β_2 -адреномиметики: при парентеральном введении повышают гликемию вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

Следует принимать во внимание, что ингибиторы АПФ и другие антигипертензивные лекарственные средства могут снижать уровень глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении препарата Глюкофаж® с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при применении метформина в дозе до 85 г развитие гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Ранними симптомами лактоацидоза являются тошнота, рвота, диарея, повышение температуры тела, боль в животе, боли в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

Лечение: в случае появления признаков лактоацидоза, лечение препаратом Глюкофаж® необходимо немедленно прекратить, больного срочно госпитализировать и, определив кон-

центрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если во время лечения у пациента появились рвота, боли в животе, мышечные боли, общая слабость и сильное недомогание, необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Данные симптомы могут быть признаком начинающегося лактоацидоза.

За 48 ч до и в течение 48 ч после проведения рентгеноконтрастного исследования (урография, внутривенная ангиография) следует прекратить прием препарата Глюкофаж®.

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять уровень креатинина в сыворотке крови.

Особую осторожность необходимо проявлять в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например в начальный период антигипертензивной терапии или терапии диуретиками, и при начальной терапии НПВС.

Пациенту необходимо сообщить врачу о появлении бронхолегочной инфекции или инфекционного заболевания мочеполювых органов.

Во время лечения необходимо воздерживаться от приема алкоголя.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Монотерапия препаратом Глюкофаж® не вызывает гипогликемии и поэтому не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Однако пациенты должны относиться с осторожностью к риску возникновения гипогликемии при применении метформина в комбинации с другими гипогликемическими ЛС (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид и др.).

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг: в блистерах из ПВХ/фольга алюминиевая по 10, 15 или 20 шт.; в пачке картонной 3 или 5 блистеров по 10 шт., или 2 блистера по 15 шт., или 3 или 5 блистеров по 20 шт.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 850 мг: в блистерах из ПВХ/фольга алюминиевая по 15 или 20 шт.; в пачке картонной 2 блистера по 15 шт. или 3 или 5 блистеров по 20 шт.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг: в блистерах из ПВХ/фольга алюминиевая по 10 или 15 шт.; в пачке картонной 3, 5, 6 или 12 блистеров по 10 шт. или 2, 3 или 4 блистера по 15 шт.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (GLUCOPHAGE® LONG)

Метформин* 378

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия 1 табл.
активное вещество:

метформина гидрохлорид 500 мг

вспомогательные вещества: кармеллоза натрия — 50 мг; гипромеллоза 2910 — 10 мг; гипромеллоза 2208 — 358 мг; МКЦ — 102 мг; магния стеарат — 3,5 мг

Таблетки пролонгированного действия 1 табл.
активное вещество:

метформина гидрохлорид 750 мг

вспомогательные вещества: кармеллоза натрия — 37,5 мг; гипромеллоза 2208 — 294,24 мг; магния стеарат — 5,3 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки 500 мг: двояко-

выпуклые капсуловидной формы, белого или почти белого цвета, с гравировкой «500» на одной стороне.

Таблетки 750 мг: двояковыпуклые капсуловидной формы, белого или почти белого цвета, с гравировкой «750» на одной стороне и «Merck» — на другой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Метформин — бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемию. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизирует глюкозу клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасыва-



табл. пролонг. 500 мг,
бл. 15, пач. картон. 4
Глюкофаж® Лонг



После перорального приема препарата в форме таблетки пролонгированного действия всасывание метформина замедлено по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. $T_{\max}$ — 7 ч. В то же время $T_{\max}$ для таблетки с обычным высвобождением — 2,5 ч.

После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия АУС аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением 2 раза в сутки.

При приеме таблеток пролонгированного действия натошак АУС снижается на 30%, однако $C_{\max}$ и $T_{\max}$ остаются без изменений.

Всасывание метформина из таблеток пролонгированного действия не изменяется в зависимости от приема пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

Распределение

Связь с белками плазмы незначительна. $C_{\max}$ в крови ниже $C_{\max}$ в плазме, и достигается примерно через такое

же время. Средний V_d колеблется в диапазоне 63–276 л.

Метаболизм

Метформин не участвует в обмене веществ, и, поскольку связь с белками плазмы незначительна, метаболизируется в несвязанной форме. Метаболитов у человека не обнаружено. Метформин выводится в неизмененном виде почками.

Выведение

Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема $T_{1/2}$ — около 6,5 ч.

При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается $T_{1/2}$, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 у взрослых (особенно у больных, страдающих ожирением) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:

- в качестве монотерапии;
- в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метформину гидрохлориду или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (Cl креатинина <60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- клинические выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в

т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);

- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. «Особые указания»);
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- беремность;
- период грудного вскармливания;
- лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе);
- применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. «Взаимодействие»);
- соблюдение гипокалорийной диеты (<1000 кал/сут);
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: лица старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМНОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема препарата Глюкофаж® Лонг препарат должен быть отменен и назначена инсулинотерапия. Пациентка должна информировать врача о наступлении беременности на фоне приема препарата Глюкофаж® Лонг.

Так как исследований по проникновению метформина в грудное молоко на людях не проводилось, данный препарат противопоказан при грудном вскармливании.

При необходимости применения препарата Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия 500 мг

Таблетки проглатывают, не разжевывая, во время ужина (1 раз в день) или во время завтрака и ужина (2 раза в день). Таблетки следует принимать только во время еды.

Доза препарата определяется, исходя из содержания глюкозы в плазме крови.

Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами

Обычная начальная доза Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия 500 мг: 1 табл. 1 раз в день во время ужина.

При переходе с препарата Глюкофаж® с обычным высвобождением активного компонента начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия должна быть равной суточной дозе препарата Глюкофаж® с обычным высвобождением активного компонента.

Титрование дозы. В зависимости от содержания глюкозы в плазме крови, через каждые 10–15 дней дозу медленно увеличивают на 500 мг до максимальной суточной дозы.

Максимальная суточная доза Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия 500 мг: 4 табл. 1 раз в день во время ужина.

Если контроль содержания глюкозы не достигается при максимальной суточной дозе, принимаемой 1 раз в день, то можно рассмотреть возможность разделения этой дозы на несколько приемов в день по следующей схеме: 2 табл. Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия 500 мг во время завтрака и 2 табл. во время ужина.

Комбинация с инсулином. При применении препарата Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия совместно с инсулином обычная начальная доза препарата составляет 1 табл. 1 раз в день, а дозу инсулина подбирают исходя из результатов измерения содержания глюкозы в плазме крови.

Длительность лечения. Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Пропуск дозы. В случае пропуска очередной дозы следующую дозу следует принять в обычное время. Нельзя удваивать дозу препарата.

Пожилые пациенты и пациенты со сниженной функцией почек. Пожилым пациентам и пациентам со сниженной функцией почек дозу корректируют на основании оценки почечной функции, которую необходимо проводить регулярно не менее 2 раз в год.

Дети. Препарат Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия не следует применять у детей и подростков до 18 лет из-за отсутствия данных по применению.

Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия 750 мг

Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, во время или после ужина (1 раз в день).

Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами

Обычная начальная доза составляет 1 табл. один раз в сутки.

Через 10–15 дней проведенного лечения дозу необходимо скорректировать на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны ЖКТ. Рекомендованная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 2 табл. по 750 мг один раз в день. Если при приеме рекомендованной дозы не удается достичь адекватного контроля гликемии, возможно увеличение дозы до максимальной — 3 табл. по 750 мг препарата Глюкофаж® Лонг 1 раз в день.

Если адекватный контроль гликемии не достигается при приеме 3 табл. по 750 мг препарата Глюкофаж® Лонг 1

раз в день, возможен переход на препарат метформина с обычным высвобождением активного ингредиента с максимальной суточной дозой 3000 мг.

Для пациентов, уже получающих лечение таблетками метформина, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением. Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением активного ингредиента в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на Глюкофаж® Лонг.

В случае планирования перехода с другого гипогликемического средства: необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® Лонг в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином. Для достижения лучшего контроля концентрации глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 1 табл. 750 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения содержания глюкозы в крови.

Пожилые пациенты и пациенты со сниженной функцией почек. Пожилым пациентам и пациентам со сниженной функцией почек дозу корректируют на основании оценки почечной функции, которую необходимо проводить регулярно не менее 2 раз в год.

Дети. Препарат Глюкофаж® Лонг не следует применять у детей и подростков до 18 лет из-за отсутствия данных по применению.

Продолжительность лечения

Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов препарата расце-

нивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); единичные случаи (не могут оцениваться при имеющихся данных).

Побочные действия представлены в порядке снижения значимости.

Со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита.

Возникновение данных побочных эффектов наиболее вероятно в начальный период лечения и в большинстве случаев они спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко — кожные реакции (эритема, зуд, крапивница).

Со стороны обмена веществ: очень редко — лактоацидоз (см. раздел «Особые указания»).

При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина В₁₂. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Гепатобилиарные расстройства: имеются единичные сообщения о нарушении показателей функции печени или гепатитах; после отмены метформина нежелательные явления полностью исчезают.

Если диспептические симптомы не исчезают, лечение метформином следует прекратить.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональ-

ной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом Глюкофаж® Лонг необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь. При острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае:

- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печеночной недостаточности.

Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и ЛС, содержащих этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Даназол: не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® Лонг под контролем содержания глюкозы.

Хлорпромазин: при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем гликемии.

ГКС системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают гликемию, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата

Глюкофаж® Лонг под контролем уровня гликемии.

Диуретики: одновременный прием петлевых диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать Глюкофаж® Лонг, если С_{креатинина} ниже 60 мл/мин.

Назначаемые в виде инъекций β_2 -адреномиметики: повышают гликемию вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном применении вышеперечисленных ЛС может потребоваться более частый контроль содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Ингибиторы АПФ и другие антигипертензивные ЛС: могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении препарата Глюкофаж® Лонг с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Нифедитин повышает абсорбцию и $C_{\max}$ метформина.

Катионные ЛС (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют за канальцевые транспортные системы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при применении метформина в дозе 85 г (в 42,5 раза превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительная передозировка или сопряженные факторы

риска могут привести к развитию лактоацидоза (см. «Особые указания»).

Лечение: в случае появления признаков лактоацидоза лечение препаратом необходимо немедленно прекратить, больного срочно госпитализировать и, определив концентрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лактоацидоз является редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные боли, судороги, сопровождающиеся диспептическими расстройствами, болью в животе, общей слабостью и сильным недомоганием. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН крови менее 7,25, содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять содержание и/или клиренс креатинина в сыворотке: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2–4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. Терапию препаратом Глюкофаж® Лонг рекомендуется начинать после оценки функции почек. При снижении клиренса креатинина функцию почек следует контролировать не реже 2–4 раз в год.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функции почек у пожилых пациентов, при одновременном применении антигипертензивных препаратов, диуретиков или НПВС.

Следует регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.

Необходимо предупредить пациента, что неактивные компоненты препарата Глюкофаж® Лонг могут выделяться в неизменном виде через кишечник, что не влияет на терапевтическую активность препарата.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Монотерапия препаратом Глюкофаж® Лонг не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами.

Тем не менее, следует предупредить пациентов о риске гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид).

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки пролонгированного действия, 500 мг и 750 мг: в блистерах из ПВХ/фольга алюминиевая или ПВХ/ПВДХ/фольга алюминиевая по 15 шт; в пачке картонной 2 или 4 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ГОНАЛ-Ф® (GONAL-F®)

Фоллитропин альфа* 603

МЕРК СЕРОНО



лиоф. д/р-ра для п/к введ. 5,5 мкг,
фл. 3 мл [с р-лем, шпр., игл.],
пач. картон. 1
ГОНАЛ-Ф®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Леофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1 фл.

активное вещество:

фоллитропин

альфа 5,5 мкг (75 МЕ)
11 мкг (150 МЕ)

вспомогательные вещества: сахароза; натрия гидрофосфат дигидрат; натрия дигидрофосфат моногидрат; фосфорная кислота; натрия гидроксид; метионин; полисорбат 20

Г

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белый лиофилизированный порошок или белая лиофилизированная масса (лиофилизат).

ФАРМАКОДИНАМИКА. ГОНАЛ-ф® — рекомбинантный ФСГ человека (р-чФСГ) — является препаратом, стимулирующим рост и развитие фолликулов. Препарат получают методом генной инженерии на культуре клеток яичников китайского хомячка. Оказывает гонадотропное действие: стимулирует рост и созревание фолликула/фолликулов, способствует развитию нескольких фолликулов при проведении контролируемой овариальной гиперстимуляции для программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При п/к введении величина абсолютной биодоступности составляет примерно 70%. После повторных инъекций ГОНАЛ-ф® наблюдается трехкратная кумуляция препарата в крови по сравнению с однократной инъекцией. Стационарная C_{ss} в крови достигается в течение 3–4 дней. Было показано также, что у женщин с подавленной секрецией эндогенных гонадотропинов, фоллитропин альфа эффективно стимулирует развитие фолликулов и стероидогенез, несмотря на недоступный для измерения малый уровень ЛГ.

После в/в введения фоллитропин альфа определяется во внеклеточных жидкостях, причем начальный $T_{1/2}$ из организма составляет приблизительно 2 ч, тогда как окончательный $T_{1/2}$ составляет примерно 24 ч. Величина V_{ss} составляет 10 л, общий клиренс — 0,6 л/ч. 1/8 введенной дозы фоллитропина альфа выводится почками

ПОКАЗАНИЯ

- овариальная стимуляция при отсутствии роста и созревания фолликулов (в т.ч. при синдроме поликистозных яичников) и в случае неэффективности терапии кломифеном;

- контролируемая овариальная гиперстимуляция в программах ВРТ;
- овариальная стимуляция при гипогонадотропных состояниях у женщин (в комбинации с препаратом ЛГ);
- стимуляция сперматогенеза при гипогонадотропном гипогонадизме у мужчин (в комбинации с ХГ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к препарату или вспомогательным веществам, гипоталамо-гипофизарные опухоли;
- у женщин — беременность, объемные новообразования или кисты яичников (не обусловленные синдромом поликистозных яичников), маточные кровотечения неясной этиологии, рак яичника, рак матки, рак молочной железы;
- препарат не следует назначать в случаях, когда положительный эффект не может быть получен: у женщин — при аномалиях развития половых органов и фибромиоме матки, не совместимых с беременностью, первичной овариальной недостаточности, преждевременной менопаузе; у мужчин — при первичной тестикулярной недостаточности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В период беременности и грудного вскармливания препарат ГОНАЛ-ф® не назначается.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к.

Сухое вещество растворяют в прилагаемом растворителе непосредственно перед употреблением. В 1 мл растворителя растворяют содержимое до 3 флаконов препарата, что позволяет уменьшить вводимый объем инъекции.

Женщины

При ановуляторном бесплодии с сохраненным менструальным циклом или с нарушением его периодичности. Лечение начинают в первые 7 дней цикла. Стимуляцию проводят под контролем УЗИ (измеряют размеры

фолликулов) и/или уровня эстрогенов в крови. Стимуляцию начинают с ежедневной дозы 75–150 МЕ, увеличивая на 37,5–75 МЕ с интервалом 7 или (что предпочтительнее) 14 дней до получения требуемого эффекта. Максимальная доза одной инъекции не должна превышать 225 МЕ. При отсутствии положительной динамики после 4 нед лечение прекращают. В следующем цикле стимуляцию следует начинать с более высокой дозы. После достижения оптимальных размеров фолликулов через 24–48 ч после последней инъекции ГОНАЛ-ф® однократно вводят 250 мкг р-чХГ или 5000–10000 МЕ человеческого ХГ (чХГ). В день инъекции чХГ и на следующий день пациентке рекомендуют половой контакт.

В случае чрезмерного ответа яичников на стимуляцию следует отменить введение чХГ. В следующем цикле назначают более низкую по сравнению с предыдущей дозу.

При проведении контролируемой овариальной гиперстимуляции для ВРТ. ГОНАЛ-ф® назначают ежедневно по 150–225 МЕ, начиная со 2–3-го дня цикла. Ежедневная доза может варьировать, но обычно не превышает 450 МЕ. Лечение продолжают до достижения фолликулами адекватных размеров по данным УЗИ (в среднем 520 дней).

Через 24–48 ч после последней инъекции ГОНАЛ-ф® однократно вводят 250 мкг р-чХГ или 5000–10000 МЕ чХГ для индукции окончательного созревания фолликулов.

Для подавления эндогенного выброса ЛГ и поддержания его на низком уровне используют аналоги ГнРГ.

При ановуляторном бесплодии с отсутствием менструального цикла в результате дефицита ФСГ и ЛГ. Доза и схема лечения подбирается врачом индивидуально. Обычно ГОНАЛ-ф® назначают ежедневно подкожно в течение до 5 нед одновременно с ЛГ. Лечение ГОНАЛ-ф® начина-

ют с дозы 75–150 МЕ одновременно с лутропином альфа в дозе 75 МЕ. В случае необходимости доза ГОНАЛ-ф® может быть увеличена на 37,5–75 МЕ каждые 7–14 дней.

При отсутствии адекватного ответа на стимуляцию в течение 5 нед терапии следует прекратить и возобновить уже в новом цикле в более высокой дозе.

После достижения оптимальных размеров фолликула/фолликулов через 24–48 ч после последней инъекции ГОНАЛ-ф® и лутропина альфа однократно вводят 250 мкг р-чХГ или 5000–10000 МЕ чХГ. В день инъекции чХГ и на следующий день пациентке рекомендуют половой контакт. В качестве альтернативы может быть проведена внутриматочная инсеминация.

В случае чрезмерного ответа яичников на стимуляцию лечение следует прекратить и отменить назначение чХГ. Стимуляцию повторяют в следующем цикле, начиная с более низкой по сравнению с предыдущим циклом дозы.

Мужчины

Мужчинам обычно назначают ГОНАЛ-ф® в дозе 150 МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 4 мес в комбинации с чХГ. При отсутствии положительного эффекта в течение этого времени, лечение может быть продолжено до 18 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При применении лекарственного препарата ГОНАЛ-ф® возможно развитие побочных эффектов, которые в зависимости от частоты появления расцениваются как очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$, включая единичные сообщения). Частота побочных эффектов в каждой группе указана в порядке убывания.

Применение у женщин

Со стороны иммунной системы: очень редко — от легкой до средней тяжести

системные аллергические реакции (например покраснение кожи, сыпь, отечность лица, крапивница, затрудненное дыхание), развитие тяжелых аллергических реакций, в т.ч. анафилактические реакции и шок.

Со стороны ЦНС: очень часто — головная боль.

Со стороны сосудистой системы: очень редко — тромбоз эмболия, обычно связанная с тяжелой формой синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Со стороны органов дыхания: очень редко — у пациентов с бронхиальной астмой ухудшение течения или обострение заболевания.

Со стороны ЖКТ: часто — боль в животе, тяжесть, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто — кисты яичников; часто — СГЯ легкой или средней степени тяжести (включая соответствующую симптоматику); нечасто — тяжелая форма СГЯ (включая соответствующую симптоматику); редко — осложнение СГЯ (см. «Особые указания»), эктопическая беременность (у женщин, имеющих в анамнезе заболевания маточных труб), многоплодная беременность.

Местные реакции: очень часто — реакции легкой/средней степени выраженности в месте инъекции (боль, покраснение, кровоподтеки, отек).

Применение у мужчин

Со стороны иммунной системы: очень редко — от легкой до средней тяжести системные аллергические реакции (например покраснение кожи, сыпь, отечность лица, крапивница, затрудненное дыхание), развитие тяжелых аллергических реакций, в т.ч. анафилактические реакции и шок.

Со стороны органов дыхания: очень редко — у пациентов с бронхиальной астмой ухудшение течения или обострение заболевания.

Местная реакция: очень часто — реакция легкой/средней степени выра-

женности в месте инъекции (боль, покраснение, кровоподтеки, отек).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — появление угрей (акне).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто — гинекомастия, варикоцеле.

Прочие: часто — увеличение массы тела.

При появлении серьезных побочных эффектов или эффектов, не описанных выше, необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При сочетании ГОНАЛ-ф® с другими стимулирующими препаратами (чХГ, кломифеном) ответная реакция яичников усиливается; на фоне десенсибилизации гипофиза агонистом или антагонистом ГнРГ — снижается (требуется увеличение дозы ГОНАЛ-ф®). О взаимодействии препарата ГОНАЛ-ф® с другими лекарственными препаратами данных не имеется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В настоящее время о случаях передозировки препарата ГОНАЛ-ф® не сообщалось. По-видимому следует ожидать развития СГЯ (см. «Особые указания»).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Так как препарат может вызвать различные побочные реакции, ГОНАЛ-ф® должен назначаться только врачом-специалистом, непосредственно занимающимся проблемами бесплодия. Началу терапии должно предшествовать обследование бесплодной пары, в частности, должны быть проведены исследования для исключения гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии, гипоталамико-гипофизарных новообразований, при необходимости назначают соответствующую терапию.

Необходимо оценить проходимость фаллопиевых труб с целью выбора метода ВРТ. Следует исключить непроходимость фаллопиевых труб, если пациентка не участвует в про-

грамме экстракорпорального оплодотворения.

У больных порфирией, а также при наличии порфирии у родственников, во время терапии ГОНАЛ-ф® требуется проводить тщательный мониторинг. При ухудшении состояния или появлении первых признаков этого заболевания может потребоваться прекращение терапии.

При лечении ГОНАЛ-ф® требуется оценка состояния яичников при помощи УЗИ как отдельно, так и в сочетании с определением эстрадиола в плазме крови.

Следует использовать минимальные эффективные дозы как у женщин, так и у мужчин.

При назначении чХГ возрастает вероятность возникновения синдрома гиперстимуляции яичников и множественной суперовуляции. Поэтому при чрезмерном ответе яичников на стимуляцию чХГ не назначают, а пациенткам рекомендуют воздержаться от коитуса не менее 4 дней и использовать барьерные методы контрацепции.

Вероятность возникновения синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток, проходящих контролируемую овариальную гиперстимуляцию для ВРТ, снижают путем аспирации всех фолликулов.

Степень риска многоплодной беременности при ВРТ зависит от количества перенесенных эмбрионов, чаще встречаются беременности двойней. После индукции овуляции частота многоплодных беременностей и родов повышается по сравнению с естественным зачатием.

Частота прерывания беременностей после индукции овуляции и программ ВРТ несколько выше, чем в популяции, но сопоставима с показателями женщин, страдающих другими формами бесплодия.

Вероятность внематочной беременности после применения программ ВРТ составляет от 2 до 5%, по сравнению с 1–1,5% в общей популяции.

Необходимо информировать врача обо всех типах аллергических реакций, которые имеются у пациента, а также о всех препаратах, используемых до начала лечения препаратом ГОНАЛ-ф®. Высокий уровень ФСГ в сыворотке крови мужчин может свидетельствовать о первичной тестикулярной недостаточности. В этом случае лечение ГОНАЛ-ф® неэффективно. Для оценки ответа на стимуляцию ГОНАЛ-ф® рекомендуется контроль спермограммы через 4–6 мес после начала курса терапии.

В случае назначения ГОНАЛ-ф® вместе с лутропином альфа их можно смешивать в одном шприце.

Влияние препарата на вождение автомобиля и управление другими механизмами. Препарат ГОНАЛ-ф® не влияет на способность к вождению автомобиля и управлению другими механизмами.

Рекомендации при самостоятельном введении препарата

Вымыть руки. Очень важно, чтобы руки и все предметы, которыми пользуется пациент, были максимально чистыми.

На чистой поверхности разложить все необходимое: флакон с препаратом, предварительно заполненный шприц с растворителем, 2 пропитанных спиртом тампона, одна игла для приготовления раствора и игла для подкожного введения, контейнер для утилизации. Приготовить раствор для инъекции. Снять защелкивающуюся крышку с флакона и защитный колпачок с иглы шприца. Ввести иглу шприца с растворителем во флакон, проткнув резиновую крышку флакона.

Медленно впрыснуть все содержимое шприца во флакон. Вращать флакон для лучшего растворения. Не трясти его.

После растворения лиофилизата проверить, чистый ли раствор, не содержит он каких-либо частиц. Перевернуть флакон дном вверх и набрать раствор обратно в шприц. Удалить шприц из флакона.

Г

Если назначена доза, содержащаяся в нескольких флаконах, медленно впрыснуть содержимое шприца в следующий флакон. Повторить операцию как описано выше до получения нужной дозы. Если прописан лутропин альфа, можно смешать два препарата в одном шприце. Приготовить раствор лутропина альфа, набрать его в шприц, ввести раствор во флакон с ГОНАЛ-ф®, растворить препарат и набрать раствор обратно в шприц. В 1 мл растворителя можно растворить до 3 фл.

Сменить иглу на иглу для п/к введения. Если видны пузырьки воздуха в шприце, повернуть его иглой вверх и постучать осторожно по шприцу, чтобы все пузырьки собрались в верхней части шприца. Нажимать на поршень, пока они все не исчезнут.

Немедленно вводить раствор. Место для инъекции должен посоветовать врач (это может быть живот или бедро). Сжать кожу и резко ввести иглу под углом 45 или 90°. Не вводить в вену. При инъекции нажимать на поршень осторожно, пока не будет введена вся доза. После этого немедленно вынуть иглу и круговыми движениями протереть место инъекции спиртовым тампоном.

Сразу же после окончания инъекции выбросить использованные шприцы (лучше в отдельный контейнер) и остатки раствора препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Прозрачный бесцветный стеклянный флакон, закрытый резиновой пробкой, обжатой алюминиевым кольцом с защитной съемной крышечкой, содержит лиофилизат в количестве, эквивалентном 5,5 мкг (75 МЕ) или 11 мкг (150 МЕ) фоллитропина альфа.

Растворитель — вода для инъекций 1 мл в предварительно заполненном стеклянном шприце или во флаконе, закрытом резиновой пробкой с тефлоновым покрытием.

1, 3, 5 или 10 фл. с препаратом и такое же количество предварительно наполненных шприцев с растворителем (1 мл воды для инъекций) с 2, 6, 10 или 20 иглами (соответственно) помещены в пластиковый контейнер с перегородками, закрытый прозрачной пленкой, и в картонную пачку.

1, 3, 5 или 10 фл. с препаратом и такое же количество флаконов с растворителем (1 мл воды для инъекций) помещены в пластиковый контейнер с перегородками, закрытый прозрачной пленкой, и в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Гриба фузариум биомасса (*Fusarium sambucinum*)

 *Синонимы*

Милайф+селен: капс.
(ДИЖАФАРМ) 378
Милайф+янтарь: капс.
(ДИЖАФАРМ) 378
Милайф®: пор. д/наружн.
прим., пор. для приема
внутрь, субст., табл.
(ДИЖАФАРМ) 378

Деносумаб* (Denosumab*)

 *Синонимы*

Пролиа™: р-р для п/к
введ. (Amgen) 534



ДЕРИНАТ® (DERINAT)

**Натрия
дезоксирибонуклеат.** 418

ЗАО «ФП «Техномедсервис» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

✱ Раствор для местного и
наружного применения . . . 1000 мл

активное вещество:

дезоксирибонуклеат натрия..... 2,5 г

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 1 г; вода для инъекций — до 1000 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат активизирует клеточный и гуморальный иммунитет. Оптимизирует специфические реакции против грибковой, вирусной и бактериальной инфекции. Препарат стимулирует репаративные и регенераторные процессы, нормализует состояние тканей и органов при дистрофиях сосудистого происхождения. Деринат® способствует заживлению трофических язв различной этиологии. Деринат® способствует быстрому заживлению глубоких ожогов, значительно ускоряя динамику эпителизации. При восстановлении язвенных образований на слизистой под действием препарата Деринат® происходит безрубцовое восстановление. Препарат не обладает тератогенным и канцерогенным действиями.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Деринат® при местном применении быстро всасывается и распределяется в органах и тканях с участием эндолимфатического пути транспорта. В фазу интенсивного поступления препарата в кровь происходит перераспределение между плазмой и форменными элементами крови, параллельно с метаболизмом и выведением. Деринат® метаболизируется в организме. Экскретируется из организма (в виде метаболитов) частично с калом и в большей степени — с мочой, по биэкспоненциальной зависимости.

ПОКАЗАНИЯ

- грипп, ОРВИ и другие вирусные инфекции верхних дыхательных путей и их осложнения;
- ОРЗ;



*р-р д/местн. и наружн. прим.
0,25%, фл.-кап. темн. стекл. 10 мл,
кор. 1*
Деринат®

- острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей и бронхов (ринит, фарингит, ларингит, трахеобронхит, синусит, гайморит, фронтит, тонзиллит, отит, аденоидит);
- в составе комплексной терапии бактериальных и вирусных инфекций;
- вторичные иммунодефицитные состояния различной этиологии;
- офтальмология: воспалительные и дистрофические процессы;
- воспалительные заболевания слизистых оболочек полости рта (стоматит, гингивит);
- хронические воспалительные заболевания; грибковые, бактериальные и другие инфекции слизистых в гинекологии;
- трофические язвы, длительно незаживающие раны (в т.ч. при сахарном диабете);
- ожоги; обморожения;
- гангрена;
- постлучевые некрозы кожи и слизистых;
- облитерирующие заболевания нижних конечностей;
- геморрой.

Д

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Наружно, местно.

Препарат назначают детям с первого дня жизни и взрослым.

Для профилактики ОРВИ — в каждый носовой ход по 2 капли 2–4 раза в сутки в течение 1 мес. При появлении симптомов простудных заболеваний — каждые 1–1,5 ч в течение суток, далее — по 2–3 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день в течение 7–10 дней (до выздоровления). При воспалительных заболеваниях полости носа и придаточных пазух — по 3–5 капель в каждый носовой ход 3–6 раз в сутки или вводят ватные тампоны с препаратом в каждый носовой ход 1–2 раза в сутки на 5–10 мин, продолжительность курса — 1–2 нед.

При хронических воспалительных заболеваниях; грибковых, бактериальных и других инфекциях и нарушениях целостности слизистой оболочки в гинекологической практике — внутривагинальное введение с последующим орошением шейки матки или внутривагинальное введение

тампонов с препаратом, по 5 мл на процедуру 1–2 раза в сутки в течение 10–14 дней.

Воспалительные заболевания глаз вирусной и бактериальной природы (конъюнктивиты, кератиты, аденовирусные кератоконъюнктивиты, увеиты, макулит, блефарит) — по 2 капли 4–6 раз в сутки, курс — от 10 дней до 1–3 мес.

Травмы органа зрения, для ускорения процесса заживления при хирургических вмешательствах — по 2 капли 5 раз в сутки, курс — 1–3 мес.

Раздражение глаз (в т.ч. «компьютерный зрительный синдром»), прогрессирующая близорукость и спазм accommodation — по 2 капли 3 раза в сутки в течение месяца.

При заболеваниях слизистой полости рта (стоматит, гингивит, афтозные язвы) производят полоскание препаратом 4–6 раз в сутки (1 флакон — 1–2 полоскания). Продолжительность курса лечения — 5–10 дней.

В проктологии применяют в виде микроклизм в прямую кишку по 15–40 мл, курс — 7–14 дней.

При постлучевых некрозах кожи и слизистых оболочек, при длительно незаживающих ранах, ожогах, обморожениях, трофических язвах различной этиологии, гангрене — накладывают на пораженные места аппликационные повязки (марля в два слоя) с нанесением на нее препарата 3–4 раза в течение дня, с одновременным закапыванием в нос по 1–2 капли 6 раз в день (курс лечения — 1–3 мес).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При наружном и местном применении препарата побочных эффектов выявлено не было.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка не выявлена.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для наружного и местного применения, 0,25%: в стеклянных флаконах по 10 или 20 мл; во флаконах капельницах



р-р наружн. 0,25 %, фл. темн. стекл. 10 мл, кор. 1

Деринат®

или флаконах с насадками-распылителями по 10 мл; в упаковке 1 фл.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

Без рецепта.

Десмонпрессин* (Desmopressin*)

ДЖЕС® (YAZ®)

**Дроспиренон* + Этинилэ-
страдиол*** 283

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

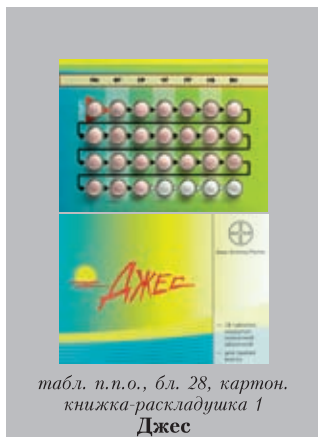


табл. п.п.о., бл. 28, картон.
книжка-раскладушка 1
Джес

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

этинилэстрадиол 20 мкг
дроспиренон 3 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; магния стеарат; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); тальк (магния гидросиликат); титана диоксид (E171); железа (III) оксид (E172)

таблетка плацебо, покрытая пленочной оболочкой: лактозы моногидрат; крахмал кукурузный; магния стеарат; повидон; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); тальк (магния гидросиликат); титана диоксид (E171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Активные таблетки: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета. На одной стороне таблетки в правильном шестиграннике выгравировано «DS».

Таблетки плацебо: покрытые оболочкой, белого цвета. На одной стороне таблетки в правильном шестиграннике выгравировано «DP».

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эффект комбинированных пероральных контрацептивов основан на взаимодействии различных факторов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и изменение свойств цервикального секрета, которое выражается в снижении его проницаемости для сперматозоидов.

При правильном применении — индекс Перля составляет менее 1 (число беременностей на 100 женщин в год). При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрасть.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Кроме того, есть данные о том, что снижается риск развития рака эндометрия и рака яичников. Дроспиренон, содержащийся в препарате Джес, обладает антиминералокортикоидным действием. Он способен предупреждать увеличение массы тела и появление других симптомов (например отеков), связанных с вызываемой эстрогенами задержкой жид-

Д

кости, что обеспечивает очень хорошую переносимость препарата. Дроспиренон оказывает положительное воздействие на предменструальный синдром (ПМС). Показано клиническое превосходство препарата Джес в облегчении симптомов предменструального дисфорического синдрома — тяжелой формы ПМС.

Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению симптомов акне (угрей), жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого организмом.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием, обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением уровня ЛПВП.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Дроспиренон

Абсорбция

При пероральном приеме быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь $C_{\max}$ дроспиренона в сыворотке, равная около 35 нг/мл, достигается примерно через 1–2 ч. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. По сравнению с приемом вещества натощак, прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

После перорального приема наблюдается двухфазное снижение уровня препарата в сыворотке, с $T_{1/2}$ ($1,6 \pm 0,7$) и ($27,0 \pm 7,5$) ч соответственно. Связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, свя-

зывающим половые стероиды (ГСПС), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3–5% от общей концентрации вещества в сыворотке присутствует в качестве свободного стероида. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПС не влияет на связывание дроспиренона белками сыворотки. Средний кажущийся объем распределения составляет ($3,7 \pm 1,2$) л/кг.

Метаболизм

После перорального приема метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона.

Выведение из организма

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в сыворотке составляет ($1,5 \pm 0,2$) мл/мин/кг. В неизменном виде экскретируется только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона экскретируются с фекалиями и мочой в соотношении примерно 1,2:1,4. $T_{1/2}$ при экскреции метаболитов с мочой и фекалиями составляет примерно 40 ч.

Равновесная концентрация

Во время циклового лечения $C_{\max}$ дроспиренона в сыворотке достигается между 7 и 14 днем лечения и составляет приблизительно 60 нг/мл. Отмечалось повышение концентрации в сыворотке примерно в 2–3 раза (за счет кумуляции), что обуславливалось соотношением $T_{1/2}$ в терминальной фазе и интервала дозирования. Дальнейшее увеличение сывороточной концентрации отмечается между 1 и 6 циклами приема, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Особые популяции пациентов

Влияние почечной недостаточности: равновесные концентрации дроспиренона в сыворотке у женщин с легкой почечной недостаточностью (Cl креатинина = 50–80 мл/мин) были сравнимы с соответствующими показателями у женщин с нормальной функцией почек (Cl креатинина >80 мл/мин). У женщин с умеренной по-

очечной недостаточностью (С1 креатинина = 30–50 мл/мин) сывороточный уровень дроспиренона был в среднем на 37% выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Лечение хорошо переносилось во всех группах. Прием дроспиренона не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию калия в сыворотке.

Влияние печеночной недостаточности: хорошо переносится пациентками с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью).

Этинилэстрадиол

Абсорбция

После перорального приема быстро и полностью абсорбируется. Пик сывороточной концентрации после однократного приема внутрь достигается через 1–2 ч и составляет около 88–100 пг/мл. Абсолютная биодоступность в результате пресистемного конъюгирования и метаболизма первого пассажа составляет приблизительно 60%. Сопутствующий прием пищи снижает биодоступность примерно у 25% обследованных, тогда как у других субъектов подобных изменений не отмечалось.

Распределение

Концентрация этинилэстрадиола в сыворотке снижается двухфазно, терминальная фаза характеризуется $T_{1/2}$, составляющим приблизительно 24 ч. Весьма в значительной степени, но не специфически, связан с сывороточным альбумином (примерно 98,5%) и вызывает возрастание концентраций ГСПС в сыворотке. Кажущийся объем распределения составляет около 5 л/кг.

Метаболизм

Подвергается пресистемному конъюгированию в слизистой тонкого кишечника и в печени. Первично метаболизируется путем гидроксирования ароматического кольца, при этом образуются разнообразные гидроксированные и метилированные метаболиты, представленные как в

виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами. Этинилэстрадиол полностью метаболизируется. Скорость метаболического клиренса составляет около 5 мл/мин/кг.

Выведение из организма

Практически не экскретируется в неизменном виде. Метаболиты этинилэстрадиола экскретируются с мочой и желчью в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ для экскреции метаболитов составляет примерно 1 сут.

Равновесная концентрация

Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла лечения, причем сывороточный уровень этинилэстрадиола увеличивается примерно в 1,4–2,1 раза.

Доклинические данные о безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

ПОКАЗАНИЯ

- контрацепция;
- контрацепция и лечение умеренной формы угрей (*acne vulgaris*);
- контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Препарат Джес не должен применяться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен:

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозы в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоз легоч-

Д

ной артерии, инфаркт миокарда), цереброваскулярные нарушения;

- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч. поражения клапанного аппарата сердца, нарушения сердечного ритма, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия;
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных тестов);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- тяжелая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность;
- выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- вагинальное кровотечение неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период кормления грудью;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Джес.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу от применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников; ожирение; дислипотеинемия, артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушения сердечного ритма, длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, обширная травма;
- заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; болезнь Крона и неспецифический язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; а также флебит поверхностных вен;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся, во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например желтуха, холестаз, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Джес не назначается во время беременности и в период кормления грудью.

Если беременность выявляется во время приема препарата Джес, его следует сразу же отменить. Однако обширные эпидемиологические исследования не выявили никакого повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые стероиды (в т.ч. комбинированные пероральные контрацептивы) до беременности, или тератогенного действия, когда половые стероиды принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Существующие данные о результатах приема препарата Джес во время беременности ограничены, что не позволяет сделать какие-то выводы о влиянии препарата на течение беременности, здоровье новорожденного и плода. Какие-либо значимые эпидемиологические данные по препарату Джес в настоящее время отсутствуют. Прием комбинированных пероральных контрацептивов может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их использование не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых стероидов и/или их метаболитов может выводиться с молоком.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, в порядке, указанном на упаковке, каждый день приблизительно в одно и то же время, с небольшим количеством воды.

Таблетки принимают без перерыва в приеме. Следует принимать по одной таблетке в сутки, последовательно, в течение 28 дней. Каждую последующую упаковку следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Кровотечение отмены, как правило, начинается на 2–3-й день после начала приема неактивных таблеток и может еще не завершиться до начала следующей упаковки.

Как начинать прием Джес

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце

Прием Джес начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения).

Допускается начало приема на 2–5-й день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

При переходе с других комбинированных пероральных контрацептивов, вагинального кольца или контрацептивного пластыря.

Предпочтительно начать прием Джес на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием Джес следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплант), или с высвобождающего гестаген внутриматочного контрацептива (Мирена)

Женщина может перейти с «мини-пили» на Джес в любой день (без перерыва), с импланта или внутриматочного контрацептива с гестагеном — в день его удаления, с инъекционного контрацептива — в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После аборта в I триместре беременности

Женщина может начать прием препарата немедленно. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительных мерах контрацепции. *После родов или аборта во II триместре беременности*

Рекомендуется начать прием препарата на 21–28-й день после родов или аборта во II триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

Д

Однако если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема Джеса должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Пропуск неактивных таблеток можно игнорировать. Тем не менее, их следует выбросить, чтобы случайно не продлить период приема неактивных таблеток. Следующие рекомендации относятся только к пропуску активных таблеток: если опоздание в приеме препарата составило менее 12 ч, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, а следующие принимать в обычное время. Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 ч, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе пропуск таблеток к фазе приема неактивных таблеток, тем выше вероятность беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 4 дня;
- для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуются 7 дней непрерывного приема таблеток.

Соответственно, если опоздание в приеме активных таблеток составило более 12 ч (интервал с момента приема последней активной таблетки больше 36 ч), можно рекомендовать следующее.

С 1-го по 7-й день. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки она продолжает принимать в обычное время. Кроме того, в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например презерватив). Если половой контакт

имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, следует учесть возможность наступления беременности.

С 8-го по 14-й день. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки она продолжает принимать в обычное время. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных мер контрацепции. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например презерватив) в течение 7 дней;

С 15-го по 24-й день. Риск снижения надежности неизбежен из-за приближающейся фазы приема неактивных таблеток. Женщина должна строго придерживаться одного из двух вариантов. При этом, если в 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. В противном случае пациентке необходимо использовать первую из следующих схем и дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например презерватив) в течение 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает, прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся активные таблетки в упаковке. Четыре неактивные таблетки следует выбросить и незамедлительно начать прием таблеток из следующей упаковки. Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончатся активные таблетки во второй упаковке, но могут отмечаться мажущие

выделения и прорывные кровотечения во время приема таблеток.

2. Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв не более 4 дней, включая дни пропуска таблеток, и затем начать прием препарата из новой упаковки.

Если женщина пропускала активные таблетки, и во время приема неактивных таблеток кровотечения отмены не наступило, необходимо исключить беременность.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные контрацептивные меры. Если в течение 4 ч после приема активной таблетки произойдет рвота, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, дополнительную активную таблетку следует принять из другой упаковки.

Как изменять менструальные циклы или отсрочить наступление менструации

Чтобы отсрочить наступление менструации, женщине следует продолжить прием таблеток из следующей упаковки Джес, пропустив неактивные таблетки из текущей упаковки. Таким образом, цикл может быть продлен, по желанию, на любой срок, пока не закончатся активные таблетки из второй упаковки. На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения. Регулярный прием Джес затем возобновляется после окончания фазы приема неактивных таблеток.

Чтобы перенести начало менструации на другой день недели, женщине следует сократить следующую фазу приема неактивных таблеток на же-

лаемое количество дней. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения отмены и в дальнейшем будут мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема второй упаковки.

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Дети и подростки. Препарат Джес показан только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной группы пациенток.

Пациенты пожилого возраста. Не применимо. Препарат Джес не показан после наступления менопаузы.

Пациенты с нарушениями со стороны печени. Препарат Джес противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму (см. также раздел «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

Пациенты с нарушениями со стороны почек. Препарат Джес противопоказан женщинам с тяжелой почечной недостаточностью или с острой почечной недостаточностью (см. также разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Сообщалось о следующих наиболее распространенных побочных реакциях у женщин, применяющих Джес по показаниям «Контрацепция» и «Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (*acne vulgaris*)»: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза. Данные побочные реакции встречались более чем у 3% женщин. У пациенток, применяющих Джес по показанию «Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома», сообщалось о следующих наиболее распространенных побочных реакциях (более чем у 10% женщин): тош-

Д

нота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения.

Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия. Ниже в таблице приведена частота нежелательных реакций, о которых сообщаются в ходе клинических исследований препарата Джес по показаниям «Контрацепция» и «Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (*acne vulgaris*)» (N=3565), а также по показанию «Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома» (N=289). В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения нежелательной реакции, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. Но частоте они разделяются на частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). Для дополнительных нежелательных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых наблюдений, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано «частота не известна».

Нежелательные явления были кодифицированы с использованием словаря MedDRA (Медицинский Словарь Регуляторной Деятельности). Различные термины MedDRA, отражающие один и тот же симптом, были сгруппированы вместе и представлены в качестве единственной побочной реакции, во избежание ослабления или размытия истинного эффекта:

* - Примерная частота по итогам эпидемиологических исследований, охватывающих группу комбинированных пероральных контрацептивов. Частота граничила с очень редкой.

- «Венозная или артериальная тромбоэмболия» включает в себя следующие нозологические единицы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/церебральный инфаркт и геморрагический инсульт.

¹ Частота случаев в ходе исследований, оценивающих ПМС, была очень частой — $> 10/100$.

² Частота случаев в ходе исследований, оценивающих ПМС, была частой — $> 1/100$.

Системно-органные классы (версия по MedDRA 12.0)	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Психические расстройства	Перепады настроения, депрессия/подавленное настроение	Уменьшение или потеря либидо ²		
Нервная система	Мигрень			
Нарушения со стороны сосудов			Венозная или артериальная тромбоэмболия*	
ЖКТ	Тошнота ¹			
Кожа и подкожные ткани				Мультиформная эритема
Репродуктивная система и молочные железы	Боль в молочных железах ¹ , нерегулярные маточные кровотечения ¹ , кровотечения из половых путей неуточненного генеза			

Для венозной и артериальной тромбоэмболии, мигрени см. также «Противопоказания» и «Особые указания».

Дополнительная информация:

Ниже перечислены побочные реакции с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы пероральных комбинированных контрацептивов (см. также «Противопоказания» и «Особые указания»).

Опухоли

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, несколько повышена. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет. Увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания.

Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Другие состояния

- узловатая эритема;
- женщины с гипертриглицеридемией (повышенный риск панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов);
- гипертензия;
- состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом: формирование камней в желчном пузыре; порфирия: системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы;
- нарушения функции печени;

- изменения в толерантности к глюкозе или влияние на резистентность к инсулину;

- болезнь Крона, неспецифический язвенный колит;

- хлоазма;

- гиперчувствительность (включая такие симптомы как сыпь, крапивница).

Взаимодействие. Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими ЛС (индукторы ферментов, некоторые антибиотики) может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности (см. раздел «Взаимодействие»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной надежности. Женщины, принимающие эти препараты, должны временно использовать барьерные методы контрацепции дополнительно к препарату Джес, или выбрать другой метод контрацепции.

Влияние на печеночный метаболизм: применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов. К таким лекарственным средствам относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин; также есть предположения в отношении окскарбазепина, топирамата, фелбамата, гризеофульвина и препаратов, содержащих зверобой.

ВИЧ-протеазы (например ритонавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например невирапин), а также их комбинации потенциально могут влиять на печеночный метаболизм.

Влияние на кишечно-печеночную циркуляцию: по данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например пенициллины и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную циркуляцию эстрогенов, тем

Д

самым, понижая концентрацию этинилэстрадиола. Во время приема препаратов, *влияющих на микросомальные ферменты*, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Во время приема *антибиотиков* (таких как ампициллины и тетрациклины) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если в течение этих 7 дней использования барьерного метода контрацепции заканчиваются активные (светло-розовые) таблетки, то следует пропустить прием таблеток плацебо (белых) из текущей упаковки и начать прием таблеток из следующей упаковки Джес. Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому мало вероятно влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона. Пероральные комбинированные контрацептивы могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например циклоспорин) или снижению (например ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях.

На основании исследований взаимодействия *in vitro*, а также исследований *in vivo* у женщин-добровольцев, принимающих омега-3, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных препаратов маловероятен.

Имеется теоретическая возможность повышения сывороточного уровня калия у женщин, получающих Джес одновременно с другими препаратами, которые могут увеличивать сывороточный уровень калия. К этим препаратам относятся ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, некоторые противовоспалительные препараты, калийсберегающие диуретики и антагонисты

альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между сывороточной концентрацией калия в сравнении с плацебо. Тем не менее, у женщин, принимающих препараты, которые могут увеличивать сывороточный уровень калия, рекомендуется определять концентрацию калия сыворотки во время первого цикла приема препарата Джес. Для выявления возможных взаимодействий следует ознакомиться с инструкциями по применению соответствующих лекарственных препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы (выявлены на основании суммарного опыта применения пероральных контрацептивов): тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет.

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеющиеся в настоящее время, то следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний или увеличения факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением комбинированных пероральных контра-

рацептивов с повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Данные заболевания отмечаются редко. Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального использования комбинированных пероральных контрацептивов или возобновления использования одного и того же или разных комбинированных пероральных контрацептивов (после перерыва между приемами препарата в 4 нед и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 мес.

Общий риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациенток, принимающих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (содержание этинилэстрадиола — менее 50 мкг), в 2–3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КПК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. ВТЭ может угрожать жизни и привести к летальному исходу (в 1–2 % случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен, или эмболия легочной артерии, может произойти при использовании любых комбинированных пероральных контрацептивов.

Крайне редко при использовании комбинированных пероральных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов (например печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки). Единое мнение относительно связи между возникновением

этих событий и применением комбинированных пероральных контрацептивов отсутствует. Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают следующее: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на ноге, боль или дискомфорт в ноге только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной ноге, покраснение или изменение окраски кожных покровов на ноге.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) заключаются в следующем: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) являются неспецифическими, и могут быть истолкованы неверно — как признаки других более или менее тяжелых событий (например инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое понижение конечностей, острый живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распи-

рания в груди, в руке или за грудной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может угрожать жизни и привести к летальному исходу.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет).

При наличии:

- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);

- семейного анамнеза (например венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема комбинированных пероральных контрацептивов;

- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на ногах или обширной травмы. В этих ситуациях желательно прекратить использование комбинированных пероральных контрацептивов (в случае планируемой операции, по крайней мере за 4 нед до нее) и не возобновлять прием в течение 2 нед после окончания иммобилизации;

- дислипотеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного

тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Нарушение периферического кровообращения также может отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитическом уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения комбинированных пероральных контрацептивов (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относятся следующее: резистентность к активированному белку C, гипергомоцистемия, недостаток антитромбина-III, недостаток белка C, недостаток белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, антикоагулянт волчанки). При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (содержание этинилэстрадиола — менее $0,05 \text{ мг}$).

Отухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки, является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении комбинирован-

ных пероральных контрацептивов. Связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти находки связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы в настоящее время (относительный риск — 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы, биологическим действием пероральных контрацептивов или комбинацией обоих факторов. У женщин, использовавших комбинированные пероральные контрацептивы, выявляется клинически менее выраженный рак молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях — злокачественных опухолей печени, которые иногда приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления

сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Опухоли могут угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в сыворотке крови у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Существует теоретический риск развития гиперкалиемии у больных с нарушением почечной функции при изначальной концентрации калия на верхней границе нормы, одновременно принимающих лекарственные средства, приводящие к задержке калия в организме. Тем не менее, у женщин с повышенным риском развития гиперкалиемии рекомендуется определять концентрацию калия плазмы во время первого цикла приема препарата Джес. У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Хотя небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема комбинированных пероральных контрацептивов развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием комбинированных пероральных контрацептивов может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД. Как было сообщено, следующие состояния развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме комбинированных пероральных контрацепти-

вов (но их связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана): желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и неспецифического язвенного колита на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов. У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены комбинированных пероральных контрацептивов до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов. Хотя комбинированные пероральные контрацептивы могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, использующих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (содержание этинилэстрадиола — менее 0,05 мг). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема комбинированных пероральных контрацептивов должны избегать

длительного пребывания на солнце и воздействия УФ-излучения.

Лабораторные тесты

Прием комбинированных пероральных контрацептивов может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, уровень транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и уровень альдостерона в плазме, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Джес необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское, включая измерение АД, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела и гинекологическое обследование, включая исследование молочных желез и цитологическое исследование цервикальной слизи, исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в год. Следует предупредить женщину, что комбинированные пероральные контрацептивы не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность комбинированных пероральных контрацептивных препаратов может быть снижена в следующих случаях: при пропуске приема активных таблеток (светло-розовых), при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Недостаточный контроль менструального цикла

На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла. Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме активных таблеток (светло-розовых) может не развиваться кровотечение отмены. Если комбинированные пероральные контрацептивы принимались согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого комбинированные пероральные контрацептивы принимались нерегулярно или отсутствуют подряд два кровотечения отмены, до продолжения приема препарата должна быть исключена беременность.

Влияние на способность управлять автомобилем и техникой. Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В блистере 28 шт. (24 активных табл. и 4 табл. плацебо) в блистере. 1 блистер вклеен в книжку-раскладушку картонную. 1 или 3 картонных книжек-раскладушек вместе с самоклеющимся календарем приема запечатаны в прозрачную пленку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДЖЕС® ПЛЮС (YAZ® PLUS)

Дроспиренон* + Этинилэстрадиол* + [Кальция левомефолинат] 283

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 комплект

1 активная комбинированная таблетка содержит:

активные вещества:

ядро:

дроспиренон (микронизированный) 3 мг
этинилэстрадиола бета-декс клатрат, микронизированный (в пересчете на этинилэстрадиол) ... 0,02 мг
кальция левомефолат (микронизированный) .. 0,451 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 45,329 мг; МКЦ — 24,8 мг; кроскармеллоза натрия — 3,2 мг; гипролоза (5 сР) — 1,6 мг; магния стеарат — 1,6 мг

оболочка пленочная: лак розовый — 2 мг или (альтернативно): гипромеллоза (5 сР) — 1,0112 мг; макрогол 6000 — 0,2024 мг; тальк — 0,2024 мг; титана диоксид — 0,5580 мг; краситель железа оксид красный — 0,026 мг

1 вспомогательная витаминная таблетка содержит:

ядро:

активное вещество:

кальция левомефолат (микронизированный) .. 0,451 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 48,349 мг; МКЦ — 24,8 мг; кроскармеллоза натрия — 3,2 мг; гипролоза (5 сР) — 1,6 мг; магния стеарат — 1,6 мг

оболочка пленочная: лак светло-оранжевый — 2 мг или (альтернативно): гипромеллоза (5 сР) — 1,0112 мг; макрогол 6000 — 0,2024 мг; тальк — 0,2024 мг; титана диоксид — 0,5723 мг; краситель железа оксид желтый — 0,0089 мг; краситель железа оксид красный — 0,0028 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Активная комбинированная таблетка: круглая, двояковыпуклая, покрытая пленочной оболочкой розового цвета, на одной стороне — с тиснением «Z+» в правильном шестиугольнике.

Вспомогательная витаминная таблетка: круглая, двояковыпуклая, покрытая пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, на одной стороне — с тиснением «M+» в правильном шестиугольнике.

ФАРМАКОДИНАМИКА.

Джес® Плюс — низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, включающий активные таблетки и вспомогательные витаминные таблетки, содержащие кальция левомефолат.

Контрацептивный эффект препарата Джес® Плюс в основном осуществляется за счет подавления овуляции и повышения вязкости цервикальной слизи.

У женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность, интенсивность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Имеются также данные о снижении риска рака эндометрия и яичников.

Дроспиренон, содержащийся в препарате Джес® Плюс, обладает антиминералокортикоидным действием и способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, что может проявляться в снижении массы тела и уменьшении вероятности появления периферических отеков. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению акне (угрей), жирности кожи и волос. Такой эффект дроспиренона подобен действию естественного прогестерона, вырабатываемого в женском организме. Это следует учитывать при выборе контрацептива, особенно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

Кислотная форма кальция левомефолата, по своей структуре идентична естественному L-5-метилтетрагидрофолату (L-5-метил-ТГФ), основной фолатной форме содержащейся в пище. Средняя концентрация в плазме крови людей, не использующих пищу, обогащенную фолиевой кислотой, составляет около 15 нмоль/л.

Левомефолат, в отличие от фолиевой кислоты, является биологически активной формой фолата. Благодаря этому он усваивается лучше, чем фолиевая кислота. Левомефолат показан для удовлетворения повышенной потребности и обеспечения необходимого содержания фолатов в организме женщины во время беременности и в период кормления грудью. Введение кальция левомефолата в состав перорального контрацептивного препарата снижает риск развития дефекта нервной трубки плода, если женщина забеременеет неожиданно, сразу же после прекращения применения контрацепции (или в очень редких случаях, при применении пероральной контрацепции).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Дроспиренон

Абсорбция. При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь $C_{\max}$ дроспиренона в плазме крови, равная 35 нг/мл, достигается через 1–2 ч. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. По сравнению с приемом дроспиренона на пустой желудок, прием пищи не влияет на его биодоступность.

Распределение. После перорального приема наблюдается двухфазное снижение уровня препарата в сыворотке с $T_{1/2}$ соответственно $(1,6 \pm 0,7)$ ч и $(27,0 \pm 7,5)$ ч. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероидсвязывающим глобулином (КСГ). Лишь 3–5% от общей концентрации вещества в сыворотке присутствует в качестве свободного гормона. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы крови. Средний кажущийся V_d составляет $(3,7 \pm 1,2)$ л/кг.

Метаболизм. После перорального приема дроспиренон экстенсивно ме-

таболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, которые образуются без вовлечения системы цитохрома P450. В минимальной степени в метаболизме дроспиренона участвует изофермент цитохрома P4503A4, дроспиренон способен снижать концентрацию фермента в плазме крови и активность изоферментов цитохрома P4501A1, P4502C9 и P4502C19 *in vitro*.

Выведение. Скорость метаболического клиренса дроспиренона в плазме крови составляет $(1,5 \pm 0,2)$ мл/мин/кг. В неизменном виде дроспиренон экскретируется только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона экскретируются через ЖКТ и почки в соотношении примерно 1,2:1,4. $T_{1/2}$ для экскреции метаболитов — около 40 ч.

Равновесная концентрация. Во время первого курсового применения препарата C_{ss} дроспиренона в плазме крови около 60 нг/мл достигается с 7-го по 14-й день применения препарата. Отмечалось повышение концентрации дроспиренона в плазме крови примерно в 2–3 раза (за счет кумуляции), что обусловливалось соотношением $T_{1/2}$ в терминальной фазе и интервала дозирования. Дальнейшее увеличение концентрации дроспиренона в плазме крови отмечается через 1–6 курсов применения препарата, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Нарушение функции почек. Концентрация дроспиренона в плазме крови при достижении равновесного состояния была сопоставима у женщин с легким нарушением функции почек (Cl креатинина — 50–80 мл/мин) и у женщин с сохранной функцией почек (Cl креатинина >80 мл/мин). Тем не менее, у женщин с умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина — 30–50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37% выше, чем у паци-

енток с сохранной функцией почек. Не отмечено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона.

Нарушение функции печени. У женщин с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) АУС сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями $C_{\max}$ в фазах абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиренона у больных с умеренным нарушением функции печени оказался в 1,8 раз выше, чем у здоровых добровольцев с сохранной функцией печени.

У больных с умеренным нарушением функции печени отмечено снижение клиренса дроспиренона около 50% по сравнению с женщинами с сохранной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. Не отмечено изменений концентрации калия даже в случае сочетания факторов, predisposing к его повышению (сопутствующий сахарный диабет или лечение спиронолактоном).

Этинилэстрадиол

Абсорбция. После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. $C_{\max}$ — около 33 пг/мл — достигается в течение 1–2 ч. Препарат подвергается пресистемному метаболизму в печени, его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 60%. Одновременный прием пищи в отдельных случаях сопровождается снижением биодоступности этинилэстрадиола на 25%.

Распределение. Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови снижается в 2 фазы, $T_{1/2}$ этинилэстрадиола во второй фазе составляет около 24 ч. Этинилэстрадиол обладает неспецифическим, но прочным связыванием с альбумином плазмы крови (около 98,5%) и индуцирует повышение концентрации в плазме ГСПГ. Предполагаемый V_d составляет около 5 л/кг.

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в печени и в слизистой тонкой кишки. Основной путь метаболизма этинилэстрадиола — ароматическое гидроксирование с образованием многочисленных метаболитов, которые находятся как в связанном, так и в несвязанном состоянии. Скорость выведения этинилэстрадиола — около 5 мл/мин/кг.

Выведение. Этинилэстрадиол выводится только в виде метаболитов почками и через ЖКТ в соотношении 4:6 с $T_{1/2}$ около 24 ч.

Равновесная концентрация. Равновесное состояние достигается во второй половине курса лечения, концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 1,4–2,1 раза.

Этническая принадлежность. Изучалось влияние этнической принадлежности на параметры фармакокинетики в исследованиях при однократном и многократном дозировании дроспиренона и этинилэстрадиола у здоровых женщин европеоидной расы, а также у японок. Не установлено влияния этнической принадлежности на параметры фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола.

Кальция левомефолат

Абсорбция. После приема внутрь кальция левомефолат быстро абсорбируется и включается в пул фолатов организма. После однократного приема внутрь 0,451 мг кальция левомефолата через 0,5–1,5 часа $C_{\max}$ становится на 50 нмоль/л выше исходной концентрации.

Распределение. Фармакокинетика фолатов имеет двухфазный характер: определяется пул фолатов с быстрым и с медленным метаболизмом. Пул с быстрым метаболизмом, вероятно, представляют вновь поступившие в организм фолаты, что согласуется с $T_{1/2}$ кальция левомефолата, который составляет около 4–5 ч после его однократного приема внутрь в дозе 0,451 мг. Пул с

медленным метаболизмом отражает превращение полиглутамата фолата, $T_{1/2}$ которого составляет около 100 дней. Поступающие извне фолаты и фолаты, проходящие кишечно-печеночный цикл, обеспечивают поддержание постоянной концентрации L-5-метил-ТГФ в организме.

L-5-метил-ТГФ представляет основную форму существования фолатов в организме, в которой они доставляются к периферическим тканям для участия в клеточном фолатном метаболизме.

Метаболизм. L-5-метил-ТГФ представляет основную фолатную транспортируемую форму в плазме крови. При сравнении 0,451 мг кальция левомефолата и 0,4 мг фолиевой кислоты были установлены сходные механизмы метаболизма и для других значимых фолатов. Коферменты фолатов вовлечены в 3 основные сопряженные цикла метаболизма в цитоплазме клеток. Эти циклы необходимы для синтеза тимидина и пуринов, предшественников дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот, а также для синтеза метионина из гомоцистеина и превращения серина в глицин.

Выведение. L-5-метил-ТГФ выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов, а также через ЖКТ. **Равновесная концентрация.** Равновесное состояние L-5-метил-ТГФ в плазме крови после приема внутрь 0,451 мг кальция левомефолата достигается через 8–16 нед и зависит от его исходной концентрации. В эритроцитах C_{ss} достигается в более поздние сроки из-за продолжительности жизни эритроцитов, которая составляет около 120 дней.

ПОКАЗАНИЯ

- контрацепция, предназначенная в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме;
- контрацепция и лечение умеренной формы акне (*acne vulgaris*);

- контрацепция у женщин с дефицитом фолатов;
- контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Препарат Джес® Плюс противопоказан при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен:

- повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата Джес® Плюс;
- тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие множественных или выраженных факторов риска венозного или артериального тромбоза;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб);
- тяжелая и/или острая почечная недостаточность;
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;

Д

- период кормления грудью;
- наличие редкой наследственной непереносимости лактозы, дефицита лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует оценивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Джес® Плюс в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипотеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям (см. «Противопоказания»);
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама);
- послеродовой период.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Беременность

Препарат противопоказан во время беременности. Если беременность выявляется во время приема препарата Джес® Плюс, препарат следует сразу же отменить. Данные о результатах приема препарата Джес® Плюс во время беременности ограничены, и не позволяют сделать какие-либо выводы о негативном влиянии препарата на беременность, здоровье плода и новорожденного ребенка. В то же время, обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, принимавшими КОК до беременности или тератогенного действия в случаях приема КОК по неосторожности в ранние сроки беременности. Конкретных эпидемиологических исследований в отношении препарата Джес® Плюс не проводилось.

Лактация

Препарат противопоказан в период кормления грудью. Прием КОК может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их применение не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может выводиться с молоком, однако не имеется подтверждения их негативного воздействия на здоровье ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, в порядке, указанном на упаковке, каждый день приблизительно в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Принимают по 1 табл. в день, непрерывно, в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема предыдущей.

Начало приема препарата Джес® Плюс

Прием препарата Джес® Плюс начинается в первый день менструального

цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения).

Рекомендации в случае рвоты и диареи

В случае рвоты или диареи в период до 4 ч после приема таблеток, всасывание может быть неполным, и должны быть приняты дополнительные меры предохранения от нежелательной беременности.

Применение у отдельных групп пациентов

Дети. Эффективность и безопасность препарата Джес® Плюс в качестве контрацептивного средства изучены у женщин репродуктивного возраста. Предполагается, что эффективность и безопасность препарата в постпубертатном возрасте до 18 лет аналогичны таковым у женщин после 18 лет. Применение препарата до наступления менархе не показано.

Пожилые пациенты. Препарат Джес® Плюс не применяется после менопаузы.

Нарушения функции печени. Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжелыми нарушениями функции печени.

Нарушения функции почек. Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжелыми нарушениями функции почек и при острой почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза (более чем у 3% женщин, применяющих препарат по показаниям «Контрацепция» и «Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (*acne vulgaris*)»: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения (более чем у 10 % женщин, применяющих препарат по показанию «Контрацеп-

ция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС)»).

Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия. Ниже в таблице приведена частота побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препаратов Джес® и Джес® Плюс по показанию «Контрацепция», а также по показаниям «Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (*acne vulgaris*)» (N=3565) и «Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС)» (N=289) для препарата Джес®. В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения, побочные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. По частоте они разделяются на: развивающиеся часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). Для дополнительных побочных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых наблюдений, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано «частота не известна». См. табл. на с. 250.

Нежелательные явления были классифицированы с использованием словаря MedDRA (Медицинский словарь регуляторной деятельности). Различные термины MedDRA, отражающие один и тот же симптом, были сгруппированы вместе и представлены в качестве единственной побочной реакции, во избежание ослабления или размытия истинного эффекта.

Дополнительная информация

Ниже перечислены побочные реакции с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы КОК (см. также «Противопоказания» и «Особые указания»).

Д

Таблица

Системно-органные классы (версия MedRA 12.1)	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Психические расстройства	Перепады настроения, депрессия/подавленное настроение	Уменьшение или потеря либидо ²		
Нервная система	Мигрень		Венозная или артериальная тромбоземболия*	
Со стороны сосудов				
Со стороны ЖКТ	Тошнота ¹			
Со стороны кожи и подкожных тканей				мультиформная эритема
Репродуктивная система и молочные железы	Боль в молочных железах ¹ , нерегулярные маточные кровотечения ¹ , кровотечения из половых путей неуточненного генеза			

*Примерная частота по итогам эпидемиологических исследований, охватывающих группу КОК. Частота граничила с очень редкой.

*Венозная или артериальная тромбоземболия включает в себя следующие нозологические единицы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/церебральный инфаркт и геморрагический инсульт.

¹ Частота случаев в ходе исследований, оценивающих ПМС, была очень частой — >1/10

² Частота случаев в ходе исследований, оценивающих ПМС, была частой — ≥1/100

Для венозной и артериальной тромбоземболии, мигрени см. также «Противопоказания» и «Особые указания».

Опухоли

- частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, несколько повышена. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания;

- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Другие состояния

- узловатая эритема;
- гипертриглицеридемия (повышенный риск панкреатита во время приема КОК);
- повышение АД;
- состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема КОК, но их связь не доказана: желту-

ха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия;

- системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом;

- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы;

- нарушения функции печени;

- изменения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность;

- болезнь Крона, язвенный колит;

- хлоазма;

- гиперчувствительность (включая такие симптомы как сыпь, крапивница).

Взаимодействие. Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими ЛС (индукторы ферментов, неко-

торые антибиотики) может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности (см. «Взаимодействие»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими ЛС может привести к прорывным маточным кровотечениям и/или снижению надежности контрацепции.

Взаимодействия, приводящие к снижению эффективности препарата Джес® Плюс

Влияние на печеночный метаболизм. Применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов. К таким ЛС относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, возможно также — окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например ритонавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например невирапин) и их комбинации также потенциально могут влиять на метаболизм в печени.

Влияние на кишечно-печеночную рециркуляцию. По данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например пенициллина и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную рециркуляцию эстрогенов. тем самым снижая концентрацию этинилэстрадиола.

Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты печени, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Во время приема антибиотиков (за исключением рифампицина и гризеофульвина) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции. Если период применения барьерного метода контрацепции заканчива-

ется позже, чем гормоносодержащие розовые таблетки в упаковке, следует пропустить прием оставшихся вспомогательных светло-оранжевых таблеток и начать прием препарата Джес® Плюс из новой упаковки без перерыва в приеме таблеток.

Взаимодействия, снижающие эффективность кальция левомефолата

Влияние на метаболизм фолатов. Некоторые лекарственные препараты снижают концентрацию фолатов в крови или уменьшают эффективность кальция левомефолата путем ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы (например метотрексат, триметоприм, сульфасалазин и триамтерен) или за счет уменьшения абсорбции фолатов (например холестирамин) или за счет неизвестных механизмов (например противоэpileптические препараты: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроевая кислота).

Влияние на метаболизм КОК (ингибиторы ферментов). Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона маловероятно. **Влияние КОК или кальция левомефолата на активность других лекарственных препаратов**

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например циклоспорин) или снижению (например ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

На основании исследований взаимодействия, а также исследований с участием женщин-добровольцев, принимающих омега-3, симвастатин и мидазолам в качестве исследуемых субстратов, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других ЛС маловероятно. Фолаты могут изменять фармакокинетику или фармакодинамику некоторых препаратов, влияющих на об-

мен фолатов, например противозипелитических препаратов (фенитоин), метотрексата или пириметамина, что может сопровождаться снижением (в основном обратимым, при условии увеличения дозы влияющего на обмен фолатов препарата) их терапевтического действия. Назначение фолатов на фоне лечения такими препаратами рекомендуется, главным образом, для снижения токсичности последних.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. О случаях передозировки препарата Джес® Плюс не сообщалось.

Симптомы: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения из влагалища или метроррагия (чаще у молодых женщин).

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение. Кальция левомефолат и его метаболиты идентичны фолатам, входящим в состав натуральных продуктов, ежедневное потребление которых не наносит вреда организму. Прием кальция левомефолата в дозе 17 мг в день (доза в 37 раз выше содержащейся в 1 табл. препарата Джес® Плюс) в течение 12 нед хорошо переносился.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Джес® Плюс в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием данного препарата.

Заболевания CCC

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт мио-

карда, цереброваскулярные нарушения). Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального использования КОК или возобновления использования одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 нед и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 мес.

Общий риск развития ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (<50 мкг этинилэстрадиола) в 2–3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. ВТЭ может угрожать жизни или привести к летальному исходу (в 1–2% случаев). ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен, или эмболия легочной артерии, может произойти при использовании любых КОК. Крайне редко при использовании КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением КОК отсутствует. Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают следующее: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) заключаются в сле-

дующем: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканием: острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги: сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более или менее тяжелых событий (например инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, верхних или нижних конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, острый живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может угрожать жизни или привести к летальному исходу. Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;

- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);

- семейного анамнеза (например венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Джес Плюс;

- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях желательно прекратить использование препарата Джес® Плюс (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 нед до нее) и не возобновлять прием в течение 2 нед после окончания иммобилизации;

- дислипопроteinемии;

- артериальной гипертензии;

- мигрени;

- заболеваний клапанов сердца;

- фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболий в послеродовом периоде. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитическом уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Джес® Плюс (что может предшество-

Д

вать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этого препарата.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, относятся следующие: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, недостаток антитромбина Ш, недостаток белка С, недостаток белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, антикоагулянт волчанки).

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов ($<0,05$ мг этинилэстрадиола).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний шейки матки и с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск — 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В

связи с тем, что рак молочной железы редко отмечается у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях — злокачественных новообразований печени, которые у отдельных пациенток привели к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению.

Появление сильных болей в области живота, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Опухоли могут угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Тем не менее, у больных с нарушением функции почек и исходной концентрацией калия на верхней границе нормы нельзя исключить риск развития гиперкалиемии на фоне приема ЛС, приводящих к задержке калия в организме.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК. Несмотря на то, что небольшое повышение АД

было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема препарата Джес® Плюс развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить этот препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать прекращения приема препарата Джес® Плюс до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата Джес® Плюс.

Хотя КОК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, применяющих препарат Джес® Плюс. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема данного препарата.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата Джес® Плюс должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия УФ излучения. Фолаты могут маскировать нехватку витамина В₁₂.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований для выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей. Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований левомефоллината кальция для выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека.

Лабораторные тесты

Прием препарата Джес® Плюс может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом. Имеется теоретическая возможность повышения концентрации калия в плазме крови у женщин, получающих препарат Джес® Плюс одновременно с другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в плазме

Д

крови. К этим препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между концентрацией калия в плазме в сравнении с плацебо.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Джес® Плюс может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений

На фоне приема препарата Джес® Плюс могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровянистые выделения и кровотечения из влагалища (мажущие кровянистые выделения или прорывные маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время прерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение отмены. Если препарата Джес® Плюс принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при нерегулярном применении препарата Джес® Плюс и отсутствии двух подряд кровотечений отмены, прием препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, се-

мейным анамнезом женщины, провести тщательное физикальное обследование (включая измерение АД, ЧСС, определение индекса массы тела, обследование молочных желез), гинекологическое обследование, цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. При возобновлении приема препарата Джес® Плюс объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 6 мес.

Следует предупредить женщину, что препарат Джес® Плюс не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не сообщалось о случаях неблагоприятного влияния препарата Джес® Плюс на скорость психомоторных реакций; исследований по изучению влияния препарата на скорость психомоторных реакций не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки покрытые пленочной оболочкой.* Набор: по 24 активные комбинированные таблетки и 4 вспомогательные витаминные таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку (блистер) из многослойного материала —PVC-PE-EVOH-PE-PCTFE и запечатывают фольгой алюминиевой. По 1 блистеру (набору) вклеивают непосредственно в картонную книжку-раскладушку. По 1 или 3 книжки-раскладушки с клеенным блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема запечатывают в прозрачную пленку. В случае 3 наборов на пленку наносится упаковочный стикер.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДИАБЕТОН® MB (DIABETON® MR)

Гликлазид* 202

Les Laboratoires Servier (Франция)



табл. с модиф. высвоб. 60 мг,
бл. 15, пач. картон. 2
Диабетон® MB

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки с модифицированным высвобождением . . 1 табл.
активное вещество:

гликлазид 60 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 71,36 мг; мальтодекстрин — 22 мг; гипромеллоза 100 cP — 160 мг; магния стеарат — 1,6 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 5,04 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые, двояковыпуклые, овальные таблетки с насечкой и гравировкой «DIA» «60» на обеих сторонах.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего ге-

тероциклического кольца с эндоциклической связью.

Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии.

Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты.

Влияние на секрецию инсулина

При сахарном диабете типа 2 препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы.

Гемоваскулярные эффекты

Гликлазид снижает риск тромбозов мелких сосудов, влияя на механизмы, которые могут обуславливать развитие осложнений при сахарном диабете: частично ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов и снижает концентрацию факторов активации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина, тромбксана B₂), а также восстанавливает фибринолитическую активность сосудистого эндотелия и повышает активность тканевого активатора плазминогена.

Интенсивный гликемический контроль, основанный на применении Диабетона® MB (HbA1c <6,5%), достоверно снижает микро- и макрососудистые осложнения сахарного диабета типа 2 в сравнении со стандартным гликемическим контролем (исследование ADVANCE).

Стратегия интенсивного гликемического контроля предусматривала назначение препарата Диабетон® MB и повышение его дозы на фоне (или вместо) стандартной терапии перед добавлением к ней другого гипогликемического ЛС (например метфор-

Д

мин, ингибитор альфа-глюкозидазы, производное тиазолидиндиона или инсулин). Средняя суточная доза препарата Диабетон® МВ у пациентов в группе интенсивного контроля составляла 103 мг, максимальная суточная доза составляла 120 мг.

На фоне применения препарата Диабетон® МВ в группе интенсивного гликемического контроля (средняя продолжительность наблюдения 4,8 года, средний уровень HbA1c — 6,5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний уровень HbA1c — 7,3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микро-сосудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска основных микрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, возникновения микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития почечных осложнений на 11%.

Преимущества интенсивного гликемического контроля на фоне приема препарата Диабетон® МВ не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне гипотензивной терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание*

После приема внутрь гликлазид полностью абсорбируется. Концентрация гликлазида в плазме крови возрастает постепенно, в течение первых 6 ч, уровень плазмы поддерживается от 6 до 12 ч. Индивидуальная вариабельность низкая.

Прием пищи не влияет на степень абсорбции гликлазида.

Распределение

С белками плазмы связывается приблизительно 95% гликлазида. V_d — около 30 л. Прием препарата Диабетон® МВ в дозе 60 мг 1 раз в сутки обеспечивает поддержание эффективной концентрации гликлазида в плазме крови более 24 ч.

Метаболизм

Гликлазид метаболизируется преимущественно в печени. Активные метаболиты в плазме отсутствуют.

Выведение

Гликлазид выводится главным образом почками: выведение осуществляется в виде метаболитов, менее 1% выводится почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ гликлазида составляет в среднем от 12 до 20 ч.

Линейность

Взаимосвязь между принятой дозой (до 120 мг) и AUC является линейной.

Особые популяции

Пожилые люди. У лиц пожилого возраста не наблюдается существенных изменений фармакокинетических параметров.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет типа 2 при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела;
- профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом типа 2 путем интенсивного гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин);
- прием миконазола (см. «Взаимодействие»);
- беременность и период кормления грудью (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);

- возраст до 18 лет;
- больные с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией (не рекомендуется применять Диабетон® МВ в связи с тем, что в состав препарата входит лактоза);
- применение в комбинации с фенилбутанолом или даназолом (см. «Взаимодействие»).

С осторожностью: пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания ССС, гипотиреоз, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия ГКС, алкоголизм.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Беременность

Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Данные о применении других производных сульфонилмочевины во время беременности ограничены.

В исследованиях на лабораторных животных тератогенные эффекты гликлазида выявлены не были.

Для снижения риска развития врожденных пороков необходимо оптимальный контроль (проведение соответствующей терапии) сахарного диабета.

Пероральные гипогликемические препараты в период беременности не применяются. Инсулин является препаратом выбора для терапии сахарного диабета у беременных. Рекомендуется заменить прием пероральных гипогликемических препаратов на инсулинотерапию как в случае планируемой беременности, так и в том случае, если беременность наступила на фоне приема препарата.

Кормление грудью

Принимая во внимание отсутствие данных о поступлении гликлазида в грудное молоко и риск развития неонатальной гипогликемии, во время

терапии препаратом кормление грудью противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутри, препарат предназначен только для лечения взрослых, проглатывая таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая, предпочтительно во время завтрака, 1 раз в сутки.

Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2–2 табл.) в один прием.

При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день.

Как и в отношении других гипогликемических ЛС, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и уровня HbA_{1c}.

Начальная доза

Начальная рекомендуемая доза (в т.ч. для пациентов пожилого возраста, ≥65 лет) — 30 мг/сут (1/2 табл.).

В случае адекватного контроля препарат в этой дозе может использоваться для поддерживающей терапии. При неадекватном гликемическом контроле суточная доза препарата может быть последовательно увеличена до 60, 90 или 120 мг.

Повышение дозы возможно не ранее чем через 1 мес терапии препаратом в ранее назначенной дозе. Исключение составляют пациенты, у которых концентрация глюкозы крови не снизилась после 2 нед терапии. В таких случаях доза препарата может быть увеличена через 2 нед после начала приема.

Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата составляет 120 мг. 1 табл. препарата Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг эквивалентна 2 табл. Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 30 мг. Наличие насечки на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и при-



нимать суточную дозу как 30 мг (1/2 табл. 60 мг), так и при необходимости 90 мг (1 и 1/2 табл. 60 мг).

Переход с приема препарата Диабетон® таблетки 80 мг на препарат Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг

1 табл. препарата Диабетон® 80 мг может быть заменена 1/2 табл. препарата Диабетон® МВ с модифицированным высвобождением 60 мг. При переводе пациентов с препарата Диабетон® 80 мг на препарат Диабетон® МВ рекомендуется тщательный гликемический контроль.

Переход с приема другого гипогликемического ЛС на препарат Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг

Препарат Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг может применяться вместо другого гипогликемического ЛС для приема внутрь. При переводе на Диабетон® МВ пациентов, получающих другие гипогликемические препараты для приема внутрь, следует учитывать их дозу и $T_{1/2}$. Как правило, переходного периода при этом не требуется. Начальная доза должна составлять 30 мг и затем должна титроваться в зависимости от концентрации глюкозы крови.

При замене препаратом Диабетон® МВ производных сульфонилмочевины с длительным $T_{1/2}$ для избежания гипогликемии, вызванной аддитивным эффектом двух гипогликемических средств, можно прекратить их прием на несколько дней. Начальная доза препарата Диабетон® МВ при этом также составляет 30 мг (1/2 табл. 60 мг) и при необходимости может быть повышена в дальнейшем, как описано выше.

Комбинированный прием с другим гипогликемическим ЛС

Диабетон® МВ может применяться в сочетании с бигуанидинами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином.

При неадекватном гликемическом контроле следует назначить дополнительно инсулинотерапию с проведением тщательного медицинского контроля.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата для пациентов старше 65 лет не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Результаты клинических исследований показали, что коррекция дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени выраженности не требуется. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля.

Пациенты с риском развития гипогликемии

У пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии (недостаточное или несбалансированное питание; тяжелые или плохо компенсированные эндокринные расстройства — гипофизарная и надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз; отмена ГКС после их длительного приема и/или приема в высоких дозах; тяжелые заболевания ССС — тяжелая ИБС, тяжелый атеросклероз сонных артерий, распространенный атеросклероз), рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг) препарата Диабетон® МВ.

Профилактика осложнений сахарного диабета

Для достижения интенсивного гликемического контроля можно постепенно увеличивать дозу препарата Диабетон® МВ до 120 мг/сут в дополнение к диете и физическим упражнениям до достижения целевого уровня HbA1c. Следует помнить о риске развития гипогликемии. Кроме того, к терапии можно добавлять другие гипогликемические ЛС, например метформин, ингибитор альфа-глюкозидазы, производное тиазолидиндиона или инсулин.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Данные об эффективности и безопасности применения препарата у детей

и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов.

Гипогликемия

Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и, особенно, если прием пищи пропущен. Возможные симптомы гипогликемии: головная боль, сильное чувство голода, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, нарушение сна, раздражительность, возбуждение, снижение концентрации внимания, замедленная реакция, депрессия, спутанность сознания, нарушение зрения и речи, афазия, тремор, парезы, потеря самоконтроля, ощущение беспомощности, нарушение восприятия, головокружение, слабость, судороги, брадикардия, бред, поверхностное дыхание, сонливость, потеря сознания с возможным развитием комы, вплоть до летального исхода.

Также могут отмечаться адренергические реакции: повышенное потоотделение, липкая кожа, беспокойство, тахикардия, повышение АД, ощущение сердцебиения, аритмия и стенокардия.

Как правило, симптомы гипогликемии купируются приемом углеводов (сахара). Прием сахарозаменителей неэффективен. На фоне других производных сульфонилмочевины отмечались рецидивы гипогликемии после успешного ее купирования.

При тяжелой или длительной гипогликемии показана неотложная медицинская помощь, возможно с госпитализацией, даже при наличии эффекта от приема углеводов.

Другие побочные эффекты

Со стороны ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запор. Прием препарата во время завтрака позволя-

ет избежать этих симптомов или минимизировать их.

Реже отмечаются следующие побочные эффекты.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). *Со стороны кровеносной и лимфатической системы:* гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения) развиваются редко. Как правило, эти явления обратимы в случае прекращения терапии.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ), гепатит (единичные случаи). При появлении холестатической желтухи необходимо прекратить терапию.

Эти явления обычно обратимы в случае прекращения терапии.

Со стороны органа зрения: могут возникать преходящие зрительные расстройства, вызванные изменением концентрации глюкозы крови, особенно в начале терапии.

Побочные эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: как и на фоне приема других производных сульфонилмочевины, отмечались следующие побочные эффекты: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия. Отмечалось повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например с развитием холестаза и желтухи) и гепатит; проявления уменьшались со временем после отмены препаратов сульфонилмочевины, но в отдельных случаях приводили к жизнеугрожающей печеночной недостаточности.

Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований

В исследовании ADVANCE отмечалась незначительная разница часто-

Д

ты различных серьезных нежелательных явлений между двумя группами пациентов. Новых данных по безопасности получено не было. У небольшого числа пациентов отмечалась тяжелая гипогликемия, однако общая частота гипогликемии была низкой. Частота гипогликемии в группе интенсивного гликемического контроля была выше, чем в группе стандартного гликемического контроля. Большинство эпизодов гипогликемии в группе интенсивного гликемического контроля отмечалось на фоне сопутствующей инсулинотерапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. 1. *Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии (усиливающие действие гликлазида)*

Противопоказанные сочетания

Миконазол (при системном введении и при использовании геля на слизистой оболочке полости рта): усиливает гипогликемическое действие гликлазида (возможно развитие гипогликемии вплоть до состояния комы).

Нерекомендуемые сочетания

Фенилбутазон (системное введение): усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (вытесняет их из связи с белками плазмы и/или замедляет их выведение из организма).

Предпочтительнее использовать другой противовоспалительный препарат. Если прием фенилбутафона необходим, пациент должен быть предупрежден о необходимости гликемического контроля. При необходимости дозу препарата Диабетон® МВ следует корректировать во время приема фенилбутафона и после его окончания.

Этанол: усиливает гипогликемию, ингибируя компенсаторные реакции, может способствовать развитию гипогликемической комы. Необходимо отказаться от приема ЛС, в состав которых входит этанол, и употребления алкоголя.

Сочетания, требующие предосторожностей

Прием гликлазида в комбинации с некоторыми ЛС: другими гипогликемическими средствами (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидинионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты ГПП-1); бета-адреноблокаторами, флуконазолом; ингибиторами АПФ — каптоприлом, эналаприлом; блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов; ингибиторами МАО; сульфаниламидами; кларитромицином и НПВП сопровождается усилением гипогликемического эффекта и риском гипогликемии.

2. *Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови (ослабляющие действие гликлазида)*

Нерекомендуемые сочетания

Даназол: обладает диабетогенным эффектом. В случае, если прием данного препарата необходим, пациенту рекомендуется тщательный контроль глюкозы в крови. При необходимости совместного приема препаратов рекомендуется подбор дозы гипогликемического средства как во время приема даназола, так и после его отмены.

Сочетания, требующие предосторожностей

Хлорпромазин (нейролептик): в высоких дозах (>100 мг/сут) увеличивает концентрацию глюкозы в крови, снижая секрецию инсулина. Рекомендуется тщательный гликемический контроль. При необходимости совместного приема препаратов рекомендуется подбор дозы гипогликемического средства, как во время приема нейролептика, так и после его отмены.

ГКС (системное и местное применение — внутрисуставное, подкожное, ректальное введение) и тетрациклин: повышают концентрацию глюкозы крови с возможным развитием кетоацидоза (снижение толерантности к углеводам). Рекомендуется тщательный гликемический контроль, особенно в начале лечения. При необходимости совместного приема

препаратов может потребоваться коррекция дозы гипогликемического средства, как во время приема ГКС, так и после их отмены.

Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (в/в введение): бета₂-адреномиметики способствуют повышению концентрации глюкозы крови.

Необходимо уделять особое внимание важности самостоятельного гликемического контроля. При необходимости рекомендуется перевести пациента на инсулинотерапию.

3. Сочетания, которые должны быть приняты во внимание

Антикоагулянты (например варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. При возникновении умеренных симптомов гипогликемии без нарушения сознания или неврологических симптомов следует увеличить прием углеводов с пищей, уменьшить дозу препарата и/или изменить диету. Пристальное медицинское наблюдение за состоянием больного должно продолжаться до тех пор, пока не будет уверенности в том, что его здоровью ничто не угрожает.

Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация.

В случае гипогликемической комы или при подозрении на нее больному в/в струйно вводят 50 мл 20–30% раствора декстрозы (глюкозы). Затем в/в капельно вводят 10% раствор декстрозы для поддержания концентрации глюкозы в крови выше 1 г/л. Тщатель-

ный контроль уровня глюкозы крови и наблюдение за пациентом необходимо проводить как минимум в течение 48 последующих часов. По прошествии данного периода времени в зависимости от состояния больного лечащий врач решает вопрос о необходимости дальнейшего наблюдения.

Диализ неэффективен ввиду выраженного связывания гликлазида с белками плазмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. *Гипогликемия*

При приеме производных сульфонилмочевины, в т.ч. и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях — в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и в/в введения раствора декстрозы в течение нескольких дней (см. «Побочные действия»).

Препарат может быть назначен только тем пациентам, питание которых регулярно и включает завтрак. Очень важно поддерживать достаточное поступление углеводов с пищей, т.к. риск развития гипогликемии возрастает при нерегулярном или недостаточном питании, а также при потреблении пищи, бедной углеводами. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, после продолжительных или энергичных физических упражнений, после употребления алкоголя или при приеме нескольких гипогликемических ЛС одновременно.

Как правило, симптомы гипогликемии проходят после приема пищи, богатой углеводами (например сахара). Следует иметь в виду, что прием сахарозаменителей не способствует устранению гипогликемических симптомов. Опыт применения других производных сульфонилмочевины свидетельствует о том, что гипогликемия может рецидивировать, несмотря на эффективное первоначальное купирование этого состояния. Если гипогликемические симптомы обладают ярко выраженным характером или являются продолжительными

Д

ми, даже в случае временного улучшения состояния после приема пищи, богатой углеводами, необходимо оказание скорой медицинской помощи, вплоть до госпитализации.

Во избежание развития гипогликемии необходим тщательный индивидуальный подбор препаратов и режима дозирования, а также предоставление пациенту полной информации о проводимом лечении.

Повышенный риск развития гипогликемии может отмечаться в следующих случаях:

- отказ или неспособность пациента (особенно пожилого возраста) следовать назначениям врача и контролировать свое состояние;
- недостаточное и нерегулярное питание, пропуск приемов пищи, голодание и изменение рациона;
- дисбаланс между физической нагрузкой и количеством принимаемых углеводов;
- почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- передозировка препарата Диабетон® МВ;
- некоторые эндокринные расстройства: заболевания щитовидной железы, гипопитарная и надпочечниковая недостаточность;
- одновременный прием некоторых ЛС (см. «Взаимодействие»).

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной и/или тяжелой почечной недостаточностью могут изменяться фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства гликлазида. Состояние гипогликемии, развивающееся у таких пациентов, может быть достаточно длительным, в таких случаях необходимо немедленное проведение соответствующей терапии.

Информация для пациентов

Необходимо проинформировать пациента, а также членов его семьи о риске развития гипогликемии, симптомах и

условиях, способствующих ее развитию. Пациента необходимо информировать о потенциальном риске и преимуществах предлагаемого лечения.

Пациенту необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических упражнений и контроля концентрации глюкозы крови.

Недостаточный гликемический контроль

Гликемический контроль у пациентов, получающих терапию гипогликемическими средствами, может быть ослаблен в следующих случаях: лихорадка, травмы, инфекционные заболевания или большие хирургические вмешательства. При данных состояниях может возникнуть необходимость прекратить терапию препаратом Диабетон® МВ и назначить инсулинотерапию.

У многих пациентов эффективность пероральных гипогликемических средств, в т.ч. гликлазида, имеет тенденцию снижаться после продолжительного периода лечения. Этот эффект может быть обусловлен как прогрессированием заболевания, так и снижением терапевтического ответа на препарат. Данный феномен известен как вторичная лекарственная резистентность, которую необходимо отличать от первичной, при которой лекарственный препарат уже при первом назначении не дает ожидаемого клинического эффекта. Прежде чем диагностировать у больного вторичную лекарственную резистентность, необходимо оценить адекватность подбора дозы и соблюдение пациентом предписанной диеты.

Лабораторные тесты

Для оценки гликемического контроля рекомендуется регулярное определение концентрации глюкозы крови натощак и уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c. Кроме того, целесообразно регулярно проводить самоконтроль концентрации глюкозы крови.

Производные сульфонилмочевины могут вызвать гемолитическую анемию у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Поскольку гликлазид является производным сульфонилмочевины, необходимо соблюдать осторожность при его назначении пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Следует оценить возможность назначения гипогликемического препарата другой группы.

Влияние на способность вождения автомобиля и выполнение работ, требующих высокой скорости психических и физических реакций

В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ, пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии.

ФОРМА ВЫПУСКА. По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную.

При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО Сердикс:

По 30 табл. в блистере (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную.

По 15 табл. в блистере (ПВХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную.

При производстве на российском предприятии ООО Сердикс

По 15 табл. в блистере (ПВХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению вложены в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

**Диеногест* +
Эстрадиола валерат
(Dienogest* +
Estradiol valerate)**

Синонимы

Клайра: табл. п.п.о. (Bayer Pharmaceuticals AG) 299

ДИЕТРЕССА

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (Россия)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

✱ Таблетки для рассасывания. 1 табл.

активное вещество:

антитела к каннабиноидному рецептору I типа аффинно очищенные* 0,006 г

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; МКЦ; магния стеарат

* наносятся на лактозу в виде смеси трех активных водно-спиртовых разведений субстанции,

разведенной соответственно в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки плоскоцилиндрической формы, с риской и фаской, от белого до почти белого цвета. На плоской стороне с риской нанесена надпись «MATERIA MEDICA», на противоположной плоской стороне — «DIETRESSA».

ФАРМАКОДИНАМИКА. Через механизмы аллостерической модуляции препарат сенситизирует каннабиноидный рецептор 1-го типа, что сопровождается повышением его чувствительности к эндогенным каннабиноидным нейропептидам. Вследствие этого нормализуется эндоканнабиноидная регуляция мезолимбической системы, в т.ч. пищевого центра в гипоталамусе.

Экспериментально показано, что при введении препарата животным происходит отказ от самостимуляции латерального гипоталамуса, свидетельствующий о насыщении системы позитивного эмоционального подкрепления, уменьшении эйфоригенной значимости пищи.

Прием препарата сопровождается уменьшением потребления пищи и снижением веса, не вызывая как тормозящего, так и стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность.

Эффект снижения веса обусловлен не только центральными, но и периферическими механизмами — за счет модуляции каннабиноидных рецепторов адипоцитов (жировых клеток), активации в них основного обмена.

Препарат не вызывает привыкания, лекарственной зависимости, не оказывает наркотического действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Чувствительность современных физико-химических методов анализа (газожидкостная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, хромато-масс-спектрометрия) не позволяет оценивать содержание

сверхмалых доз антител в биологических жидкостях, органах и тканях, что делает технически невозможным изучение фармакокинетики препарата.

ПОКАЗАНИЯ. Длительная терапия пациентов с избыточной массой тела или ожирением I–II степени (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²) в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности для этого возраста).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Безопасность применения Диетрессы у беременных и в период лактации не изучалась. При необходимости приема препарата следует учитывать соотношение риск/польза.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, держать во рту до полного растворения. На один прием — 1 табл. Применять по 1 табл. от 2 до 4 раз в сутки за 15–30 мин до еды. Показано сочетание лечения с умеренно гипокалорийной диетой. Принимать длительно (до 3 мес). При необходимости курс может быть возобновлен.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При использовании препарата по показаниям и в указанных дозировках побочного действия не выявлено. Возможны реакции повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Случаев несовместимости с другими ЛС до настоящего времени не зарегистрировано.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаев передозировки до настоящего времени не зарегистрировано. При случайной передозировке возможны диспептические явления, обусловленные входящими в состав препарата наполнителями.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В состав препарата входит лактоза, в связи с чем его не рекомендуется назначать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы, либо при врожденной лактазной недостаточности.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами. Диетресса не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами. В небольшом количестве случаев в начале курса терапии Диетрессой может наблюдаться временное (от 2 до 8 сут) незначительное повышение аппетита, не вызывающее увеличения веса и не требующее отмены препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки для рассасывания. По 20 табл. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ или фольги алюминиевой. По 1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ДИЛАПРЕЛ® (DILAPREL)

Рамиприл*..... 542

ЗАО «ВЕРТЕКС» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы..... 1 капс.
активное вещество:

рамиприл 2,5 мг
5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: лактоза — 143/140,5/135,5 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 3/3/3 мг; кальция стеарат — 1,5/1,5/1,5 мг

оболочка капсул: желатин; титана диоксид; краситель железа оксид желтый (для дозировок 2,5 и 5 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Капсулы 2,5 мг: твердые



капс. 2,5; 5; 10 мг,
уп. контурн. яч. 14,
пач. картон. 1,2
Дилапел®

желатиновые, №3, с корпусом белого и крышечкой желтого цвета.

Капсулы 5 мг: твердые желатиновые, №3, с корпусом и крышечкой желтого цвета.

Капсулы 10 мг: твердые желатиновые, №3, с корпусом и крышечкой белого цвета.

Содержимое капсул: порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Образующийся под влиянием ферментов печени активный метаболит рамиприла — рамиприлат — является длительно действующим ингибитором АПФ, представляющим собой пептидилди-пептидазу. АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II и распад брадикинина. Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД. Повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопр-

Д

теktivное и эндотелиопротективное действие рамиприла за счет активации ПГ системы и, соответственно, увеличения синтеза ПГ, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению сывороточных концентраций ионов калия.

При снижении концентрации ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных реакций (в частности сухого кашля) также связано с повышением активности брадикинина.

У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла приводит к снижению АД в положении лежа и стоя без компенсаторного увеличения ЧСС. Рамиприл значительно снижает ОПСС, практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинается проявляться через 1–2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3–9 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3–4 нед регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома отмены).

У пациентов с артериальной гипертензией рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью рамиприл снижает ОПСС (уменьшение постнагрузки на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка, что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла уменьшает скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и благодаря этому уменьшает потребность в процедурах гемодиализа и трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической и недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие либо сосудистых поражений (диагностированная ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе), либо сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентрации общего холестерина (ОХ), снижение концентрации ОХ-ЛПВП, курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации и замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

У пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся в первые дни

острого инфаркта миокарда (2–9-е сут), при приеме рамиприла начиная с 3-х по 10-е сут острого инфаркта миокарда снижается риск показателя смертности (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности до тяжелой (III–IV функциональный класс по классификации NYHA), резистентной к терапии (на 27%), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26%).

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом (как с артериальной гипертензией, так и с нормальными показателями АД), рамиприл значительно снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ (50–60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания.

В печени метаболизируется с образованием активного метаболита — рамиприлата (в 6 раз активнее ингибирует АПФ, чем рамиприл) — и неактивных метаболитов — дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты, а также глюкуронидов рамиприла и рамиприлата. Все образующиеся метаболиты, за исключением рамиприлата, фармакологической активности не имеют. Связь с белками плазмы крови для рамиприла — 73%, рамиприлата — 56%.

После приема рамиприла внутрь $C_{\max}$ рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2–4 ч соответственно. Биодоступность для рамиприла после приема внутрь 2,5–5 мг — 15–28%; для рамиприлата — 45%. После ежедневного приема 5 мг/сут стабильная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается к 4-му дню. $T_{1/2}$ для рамиприла — 5,1 ч; в фазе распределения и элиминации снижение концентрации рамиприла

та в сыворотке крови происходит с $T_{1/2}$, равным 3 ч, затем следует переходная фаза с $T_{1/2}$, равным 15 ч, и длительная конечная фаза с очень низкими концентрациями рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$, равным 4–5 дням. $T_{1/2}$ увеличивается при хронической почечной недостаточности. V_d рамиприла — 90 л, рамиприлата — 500 л.

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в грудное молоко.

Выводится почками — 60%, через кишечник — 40% (преимущественно в виде метаболитов). При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению клиренса креатинина; при нарушении функции печени замедляется превращение в рамиприлат; при сердечной недостаточности концентрация рамиприлата повышается в 1,5–1,8 раза.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65–76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности в комбинации с диуретиками);
- диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические или клинически выраженные стадии, в т.ч. с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией;
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском;

- с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопла-

Д

стику, аортокоронарное шунтирование;

- с инсультом в анамнезе;
- с окклюзионными поражениями периферических артерий;
- с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций ОХ, снижение плазменных концентраций ОХ-ЛПВП, курение);

- сердечная недостаточность, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-х по 9-е сут) после острого инфаркта миокарда (см. «Фармакодинамика»).

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к арамилилу, другим ингибиторам АПФ или любому из компонентов препарата (см. «Лекарственная форма и состав»);
- ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ), в анамнезе — риск быстрого развития ангионевротического отека;
- гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);
- артериальная гипотензия (с АД <90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- первичный гиперальдостеронизм;
- выраженная почечная недостаточность (С_л креатинина <20 мл/мин при площади поверхности тела 1,73 м²);
- гемодиализ;
- нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВС, иммунодепрессантами и/или другими цитотоксическими средствами (см. «Взаимодействие»);

- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен);
- аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);
- гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не изучены).

Дополнительные противопоказания при применении препарата Дилапрел® в острой стадии инфаркта миокарда:

- тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA);
- нестабильная стенокардия;
- опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
- легочное сердце.

С осторожностью: состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий); состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек (выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие ЛС с антигипертензивным действием; гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии при наличии обеих почек; предшествующий прием диуретиков; нарушения водно-элект-

ролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения); нарушения функции печени (недостаточность опыта применения — возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамипрела; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше); сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии); нарушения функции почек (С₁ креатинина >20 мл/мин при площади поверхности тела 1,73 м²) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении; состояние после трансплантации почек; системные заболевания соединительной ткани, в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия миелотоксичными препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза); пожилой возраст (риск усиления гипотензивного действия); гиперкалиемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Дилапрел® не следует применять при беременности. Поэтому перед началом лечения следует убедиться в отсутствии беременности.

Если пациентка забеременела в период лечения, необходимо как можно раньше заменить лекарственную терапию Дилапрелом® на другую терапию. В противном случае существует риск нарушения развития почек плода, снижения АД плода и новорожденного, нарушения функции почек, развития гиперкалиемии, гипоплазии костей черепа, олигогидрамниона, контрактуры конечностей, деформации черепа, гипоплазии легких, особенно в I триместре беременности. Если лечение Дилапрелом® необходимо в период лактации, то грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, проглатывая целиком и запивая достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от приема пищи (т.е. капсулы могут приниматься как до, так и во время или после еды). Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата больным.

Артериальная гипертензия

Начальная доза — 2,5 мг, однократно, утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3 нед и более не удастся нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг/сут препарата Дилапрел®. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2–3 нед она может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы — 10 мг/сут.

В качестве альтернативы увеличения дозы до 10 мг/сут при недостаточном антигипертензивном эффекте суточной дозы 5 мг возможно добавление к лечению других антигипертензивных средств, в частности диуретиков или БКК.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза — 1,25 мг/сут*. В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию дозу можно увеличивать. Рекомендуется удваивать ее с интервалами в 1–2 нед. Дозы от 2,5 мг и более принимают однократно или делят на 2 приема. Максимальная суточная доза — 10 мг.

При сердечной недостаточности, развившейся в течение первых нескольких дней (со 2-х по 9-е сут) после острого инфаркта миокарда

Начальная доза — 5 мг, разделенная на 2 приема, по 2,5 мг утром и вечером. Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение 2 дней давать по 1,25 мг 2 раза в сутки*. Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении уд-

Д

ваивалась с интервалом 1–3 дня. Позднее общая суточная доза, которая вначале делилась на 2 дозы, может применяться однократно.

Максимальная рекомендуемая доза — 10 мг.

В настоящее время опыт лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным.

Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения препаратом Дилапрел®, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы — 1,25 мг 1 раз в сутки*. Особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы. *При диабетической или недиабетической нефропатии*

Начальная доза — 1,25 мг 1 раз в сутки*. Доза может увеличиваться до 5 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 5 мг.

Применение препарата Дилапрел® у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек. При Cl креатинина от 50 до 20 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг*. Максимальная суточная доза — 5 мг.

Пациенты с неполностью скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациенты с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациенты, для которых чрезмерное снижение АД представляет определенный риск (например при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий). Начальная доза снижается до 1,25 мг/сут*.

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками. Необходимо при возможности отменить диуретики за 2–3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Дилапрел® или по крайней мере сокра-

тить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких больных следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла*, принимаемой 1 раз в день, утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) петлевых диуретиков больные должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Начальная доза уменьшается до 1,25 мг/сут*.

Пациенты с нарушениями функции печени. Реакция АД на прием препарата Дилапрел® может как усиливаться (за счет замедления выведения рамиприлата), так и уменьшаться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприлат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза — 2,5 мг.

* В этих случаях можно использовать препарат рамиприл в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг, с риской.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Перечисленные ниже нежелательные эффекты даются в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто ($\geq 10\%$); часто (≥ 1 – $<10\%$); нечасто ($\geq 0,1$ – $<1\%$); редко ($\geq 0,01$ – $<0,1\%$); очень редко ($<0,01\%$, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Со стороны CCC: часто — чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, синкопальные состояния, боли в груди; нечасто — ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмии (появление или усиление), ощущение сердцебиения, периферические отеки, приливы крови к коже лица.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто — нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение количества выделенной мочи, усиление существующей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо; частота неизвестна — гинекомастия.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, ощущение легкости в голове, чувство усталости; нечасто — головокружение, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), подавленное настроение, тревожность, повышенная возбудимость, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость; редко — тремор, развитие или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит, астенія, нарушение равновесия, спутанность сознания; частота неизвестна — синдром Рейно, ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций, парестезии (ощущение жжения), паросмия (нарушение восприятия запахов), нарушение внимания, депрессия.

Со стороны органов чувств: нечасто — зрительные нарушения, включая расплывчатость зрения; редко — конъюнктивит, нарушение слуха, шум в ушах.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — мышечные судороги, миалгия; нечасто — артралгия.

Со стороны пищеварительной системы: часто — воспалительные реакции в желудке и кишечнике, нарушение пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто — панкреатит, в т.ч. и с летальным исходом, повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интестинальный ангионевротиче-

ский отек, боль в животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови, анорексия, снижение аппетита; редко — глоссит, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; частота неизвестна — афтозный стоматит, острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко).

Со стороны дыхательной системы: часто — сухой кашель (усиливающийся по ночам в положении лежа), синусит, бронхит, одышка; нечасто — бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Со стороны кожных покровов: часто — кожная сыпь, в частности макуло-папулезная; нечасто — ангионевротический отек, в т.ч. и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенная потливость); редко — эксфолиативный дерматит, крапивница, онхолизис; очень редко — реакции фотосенсибилизации; частота неизвестна — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигοидная или лихеноидная (лишайевидная) экзантема или экзантема, алопеция; анафилактические или анафилакτοидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилакτοидных реакций на яды насекомых), повышение концентрации антинуклеарных антител.

Со стороны органов кроветворения: нечасто — эозинофилия; редко — лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической

крови, снижение концентрации гемоглобина, тромбоцитопения; частота неизвестна — угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.

Прочие: нечасто — гипертермия.

Лабораторные показатели: часто — повышение содержания калия в крови; частота неизвестна — снижение содержания натрия в крови. Сообщалось о случаях развития гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, которые принимали инсулин и пероральные гипогликемические ЛС.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Противопоказанные комбинации*

Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например полиакрилонитрильные мембраны) при проведении гемодиализа или гемофильтрации и использование декстрана сульфата при аферезе ЛПНП увеличивает риск развития тяжелых анафилактических реакций.

Нерекомендуемые комбинации

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например амилорид, триамтерен, спиронолактон) возможно более выраженное повышение содержания калия в сыворотке крови (при одновременном применении требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С антигипертензивными средствами (особенно диуретики) и другими препаратами, снижающими АД (нитраты, трициклические антидепрессанты), отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

С инъекционными препаратами золота редко возможны гиперемия лица, тошнота, рвота, гипотензия.

Со снотворными, наркотическими анальгетиками, средствами для об-

щей анестезии и обезболивающими средствами возможно усиление антигипертензивного действия.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрин) отмечается уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

С аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, системными ГКС и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели, увеличивается риск развития лейкопении.

С солями лития отмечается повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития.

С гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонилмочевины, бигуаниды), инсулином в связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием рамиприла возможно усиление гипогликемического эффекта этих препаратов вплоть до развития гипогликемии.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С НПВС (индометацин, ацетилсалициловая кислота) возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышения содержания калия в сыворотке крови.

С гепарином возможно повышение содержания калия в сыворотке крови. С натрия хлоридом возможно ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.

С этанолом отмечается усиление симптомов вазодилатации. Рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

С эстрогенами отмечается ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых — ингибиторы АПФ,

включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых.

На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия, водно-электролитные нарушения, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (желательно в течение 30 мин после приема). При выраженном снижении АД — восполнение ОЦК, восстановление показателей водно-электролитного баланса крови, в/в введение катехоламинов, ангиотензина II; при брадикардии — установка искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо контролировать сыровоточные концентрации креатинина и электролитов. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение Дилапрелом® обычно является длительным, его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом. Оно также требует регулярно врачебного контроля, в частности у пациентов с нарушенной функцией печени и почек.

Перед началом лечения препаратом Дилапрел® необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или по крайней мере снизить их дозу за 2–3 дня до начала приема препарата Дилапрел® (в этом случае следует тщательно контролировать состояние па-

циентов с хронической сердечной недостаточностью в связи с возможностью развития у них декомпенсации из-за увеличения ОЦК).

После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно петлевых) необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если препарат Дилапрел® применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, т.к. у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД (см. «Противопоказания», *С осторожностью*).

При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, особенно в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом Дилапрел® следует начинать только в условиях стационара.

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко — развитием острой почечной недостаточности.

Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, т.к. они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ; в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек (см. также «Способ применения и дозы»).

У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например пациенты с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий), лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жар-

Д

кой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии вследствие уменьшения ОЦК и снижения концентрации натрия в крови. Во время лечения препаратом Дилапрел® не рекомендуется употреблять алкоголь.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД.

В случае повторного развития выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отечности в области лица (губы, веки) или языка, нарушении глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата.

Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки или гортани (возможные симптомы — нарушение глотания или дыхания), может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: п/к введение 0,3–0,5 мг или в/в капельное введение 0,1 мг адреналина (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением ГКС (в/в, в/м или внутрь); также рекомендуется в/в введение антигистаминных средств (блокаторы гистаминовых H_1 - и H_2 -рецепторов), а в случае недостаточности инaktivаторов фермента C_1 -эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к адреналину ингибиторов фермента C_1 -эстеразы. Больной должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи интестинального ангионевротического

отека, который проявлялся болями в животе с тошнотой и рвотой или без них; в некоторых случаях одновременно наблюдался и ангионевротический отек лица. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития у него интестинального ангионевротического отека.

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (пчелы, осы), и одновременный прием ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмафильтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например полиакрилнитрильные мембраны) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Дилапрел® и такого рода мембран, например для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не

следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ. Перед началом и во время терапии ингибиторами АПФ необходим подсчет общего числа лейкоцитов и определение лейкоцитарной формулы.

Безопасность и эффективность применения Дилапрела® у детей и подростков до 18 лет не установлена.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств. У новорожденных имеется риск олигурии и неврологических расстройств, возможно из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ (получаемых беременными и после родов).

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата Дилапрел® может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко — развитием острой почечной недостаточности. Больные злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью должны начинать лечение в условиях стационара.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Дилапрел® может быть или усиленной, или ослабленной. Кроме этого, у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих па-

циентов следует соблюдать особую осторожность.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Дилапрел® (до 1 раза в месяц в первые 3–6 мес лечения) особенно важен у больных с повышенным риском нейтропении — при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани или у пациентов, получающих высокие дозы препарата, а также при первых признаках развития инфекции. При подтверждении нейтропении (число нейтрофилов $<2000/\text{мкл}$) терапию ингибиторами АПФ следует прекратить.

При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с острой и хронической сердечной недостаточностью, нарушением функции почек, после трансплантации почек, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение концентрации сывороточного креатинина может быть показателем снижения функции почек). Контроль концентрации электролитов: рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Особенно тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса, хронической сердечной недостаточностью.

Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови для выявления возможной лейкопении. Более регулярный контроль рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или получаю-

Д

щих одновременно другие ЛС, способные изменять картину периферической крови (см. «Взаимодействие»). Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у больных с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например лихорадка, увеличение лимфатических узлов, тонзиллит), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайшие петехии, красно-коричневые высыпания на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

При появлении желтухи или значимого повышения активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) лечение препаратом Дилапел® следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за больным.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. По 7, 10 или 14 капс. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 капс. или 1, 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капс. или 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 капс. в пачке из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ДОСТИНЕКС® (DOSTINEX®)

Каберголин* 292

Pfizer H.C.P. Corporation (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

каберголин 0,5 мг

вспомогательные вещества: лейцин; лактоза безводная

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые плоские продолговатые таблетки с маркировкой «Р» и «U», разделенными насечкой с одной стороны и «700» с короткими насечками сверху и снизу числа — с другой стороны.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D₂-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Кроме того, при приеме более высоких доз по сравнению с дозами для снижения уровня пролактина в сыворотке каберголин обладает центральным дофаминергическим эффектом вследствие стимуляции D₂-рецепторов.

Снижение концентрации пролактина в плазме крови отмечается в течение 3 ч после приема препарата и сохраняется в течение 7–28 дней у здоровых добровольцев и пациентов с гиперпролактинемией и до 14–21 дня — у женщин в послеродовом периоде.

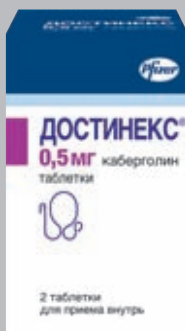


табл. 0,5 мг, фл. темн. стекл. 2,
пач. картон. 1
Достинекс®

клинических исследований с применением Достинекса® у беременных женщин не проводилось, назначение препарата во время беременности возможно только в случаях крайней необходимости, с учетом соотношения польза/риск для женщины и плода.

Если беременность наступила на фоне лечения Достинексом®, следует рассмотреть целесообразность отмены препарата, также учитывая соотношение польза/риск.

Наступления беременности следует избегать в течение как минимум одного месяца после прекращения приема Достинекса®, учитывая длительный период полувыведения препарата и наличие ограниченных данных о его воздействии на плод (хотя, по имеющимся данным, применение Достинекса® в дозе 0,5–2 мг в неделю по поводу нарушений, связанных с гиперпролактинемией, не сопровождалось увеличением частоты выкидышей, преждевременных родов, многоплодной беременности и врожденных пороков развития).

Сведений о выведении препарата с грудным молоком нет, однако при отсутствии эффекта применения Достинекса® для предотвращения или подавления лактации матерям следует отказаться от грудного вскармливания. При нарушениях, связанных с гиперпролактинемией, Достинекс® не следует назначать матерям, желающим кормить грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды.

Предотвращение лактации: 1 мг однократно (2 табл. по 0,5 мг), в первый день после родов.

Подавление установившейся лактации: по 0,25 мг (1/2 табл.) 2 раза в сутки через каждые 12 ч в течение двух дней (общая доза — 1 мг). С целью снижения риска ортостатической гипотензии у кормящих грудью матерей, однократная доза Достинекса® не должна превышать 0,25 мг.

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией: рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в один прием (1 табл. по 0,5 мг) или в два приема (по 1/2 табл. по 0,5 мг, например в понедельник и четверг). Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно — на 0,5 мг — с месячным интервалом до достижения оптимального терапевтического эффекта. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю. Максимальная доза для пациенток с гиперпролактинемией не должна превышать 4,5 мг в неделю.

В зависимости от переносимости, недельную дозу можно принимать однократно или разделить на 2 и более приемов в неделю. Разделение недельной дозы на несколько приемов рекомендуется при назначении препарата в дозе более 1 мг в неделю.

У пациентов с повышенной чувствительностью к дофаминергическим препаратам вероятность развития побочных явлений можно уменьшить, начав терапию Достинексом® в более низкой дозе (например по 0,25 мг 1 раз в неделю), с последующим постепенным ее увеличением до достижения терапевтической дозы. Для улучшения переносимости препарата при возникновении выраженных побочных явлений возможно временное снижение дозы, с последующим более постепенным ее увеличением (например увеличение на 0,25 мг в неделю каждые 2 нед).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В ходе клинических исследований с применением Достинекса® для предотвращения физиологической лактации (1 мг однократно) и для подавления лактации (по 0,25 мг каждые 12 ч в течение 2 дней) побочные действия отмечались приблизительно у 14% женщин. При применении Достинекса® в течение 6 мес в дозе 1–2 мг в неделю, разделенной на 2 приема, для лечения нарушений, свя-

занных с гиперпролактинемией, частота побочных явлений составляла 68%. Побочные явления возникали, в основном, в течение первых 2 нед терапии и в большинстве случаев исчезали по мере продолжения терапии или через несколько дней после отмены Достинекса®. Побочные явления обычно были преходящими, по степени тяжести — слабо или умеренно выраженными и носили дозозависимый характер. По крайней мере однократно в ходе терапии тяжелые побочные явления отмечались у 14% пациентов; из-за побочных действий лечение было прекращено примерно у 3% пациентов.

Наиболее частые побочные действия представлены ниже.

Со стороны ССС: сердцебиение; редко — ортостатическая гипотензия (при длительном применении Достинекс® обычно оказывает гипотензивное действие); возможно бессимптомное снижение АД в течение первых 3–4 дней после родов (сАД — более чем на 20 мм рт.ст., дАД — более чем 10 мм рт.ст.).

Со стороны нервной системы: головокружение/вертиго, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, депрессия, астения, парестезии, обморок.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, боль в животе, запор, гастрит, диспепсия.

Прочие: мастодиния, носовое кровотечение, приливы крови к коже лица, транзиторная гемипарезия, спазмы сосудов пальцев и судороги мышц нижних конечностей (как и другие производные спорыньи, Достинекс® может оказывать сосудосуживающее действие).

При длительной терапии с применением Достинекса® отклонение от нормы стандартных лабораторных показателей отмечалось редко; у женщин с аменореей наблюдалось снижение уровня гемоглобина в течение пер-

вых нескольких месяцев после восстановления менструации.

В постмаркетинговом исследовании зарегистрированы также следующие побочные действия, связанные с приемом каберголина: алоpecia, повышение активности креатининфосфокиназы в крови, мании, диспноэ, отеки, фиброз, нарушения функции печени и отклонения показателей функции печени, реакции повышенной чувствительности, сыпь, респираторные нарушения, дыхательная недостаточность, вальвулопатия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Информация о взаимодействии каберголина и других алкалоидов спорыньи отсутствует, поэтому одновременное применение этих ЛС во время длительной терапии Достинексом® не рекомендуется.

Поскольку Достинекс® оказывает терапевтическое действие путем прямой стимуляции дофаминовых рецепторов, его нельзя назначать одновременно с препаратами, действующими как антагонисты дофамина (фенотиазины, бутирофеноны, тикосантены, метоклопрамид и др.), т.к. они могут ослабить действие Достинекса®, направленное на снижение уровня пролактина.

Как и другие производные спорыньи, Достинекс® нельзя применять одновременно с антибиотиками-макролидами (например эритромицином), т.к. это может привести к увеличению системной биодоступности каберголина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, диспептические расстройства, ортостатическая гипотензия, спутанность сознания, психоз, галлюцинации.

Лечение: проведение вспомогательных мероприятий, направленных на выведение препарата (промывание желудка) и при необходимости поддержание АД. Возможно назначение антагонистов дофамина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед назначением Достинекса® с целью лече-

Д

ния нарушений, связанных с гиперпролактинемией, необходимо провести полное исследование функции гипофиза.

При увеличении дозы пациенты должны находиться под наблюдением врача с целью установления наименьшей эффективной дозы, обеспечивающей терапевтический эффект.

После того, как будет подобран эффективный режим дозирования, рекомендуется проводить регулярное (1 раз в месяц) определение концентрации пролактина в сыворотке крови. Нормализация уровня пролактина обычно наблюдается в течение 2–4 нед лечения.

После отмены Достинекса® обычно наблюдается рецидив гиперпролактинемии, однако у некоторых пациентов отмечается стойкое подавление уровня пролактина в течение нескольких месяцев. У большинства женщин овуляторные циклы сохраняются в течение не менее 6 мес после отмены Достинекса®.

Достинекс® восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. Поскольку беременность может наступить до восстановления менструации, рекомендуется проводить тесты на беременность не реже одного раза в 4 нед в течение периода аменореи, а после восстановления менструации — каждый раз, когда отмечается задержка менструации более чем на 3 дня. Женщинам, желающим избежать беременности, следует использовать барьерные методы контрацепции во время лечения Достинексом®, а также после отмены препарата до повторения ановуляции. Женщины, у которых наступила беременность, должны находиться под наблюдением врача для своевременного выявления симптомов увеличения гипофиза, поскольку во время беременности возможно увеличение размеров уже существовавших опухолей гипофиза.

Достинекс® следует назначать в более низких дозах пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по классификации Child-Pugh), которым показана длительная терапия препаратом. При однократном применении такими пациентами дозы 1 мг отмечалось увеличение AUC по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с менее выраженной печеночной недостаточностью.

Как и при применении других производных спорыньи, после длительного приема каберголина у пациентов наблюдались плевральный выпот/плевральный фиброз и вальвулопатия. В некоторых случаях пациенты получали предшествующую терапию эрготиновыми агонистами дофамина. Поэтому Достинекс® следует применять с осторожностью пациентам с имеющимися признаками и/или клиническими симптомами нарушения функции сердца или такими состояниями в анамнезе. После прекращения приема Достинекса® у пациентов с диагнозом плевральный выпот/плевральный фиброз и вальвулопатия отмечалось улучшение симптомов.

Применение каберголина вызывает сонливость. У пациентов с болезнью Паркинсона применение агонистов дофаминовых рецепторов может вызывать внезапное засыпание. В подобных случаях рекомендуется снизить дозу Достинекса® или прекратить терапию.

Исследований по применению препарата у пациентов пожилого возраста с нарушениями, связанными с гиперпролактинемией, не проводилось. Безопасность и эффективность препарата у детей младше 16 лет не установлена.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Пациенты, принимающие Достинекс®, у которых наблюдается сонливость, должны быть предупреждены о

том, что им рекомендуется воздержаться от вождения автомобиля и выполнения работы (например с механизмами), при которой пониженное внимание могло бы создать для них или окружающих риск серьезных повреждений или смерти.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 0,5 мг. По 2 или по 8 табл. во флаконе темного стекла типа I, закрытом навинчивающейся алюминиевой крышкой с пластиковой вставкой, содержащей подсушивающий агент и пористую бумагу на дне. 1 флакон помещен в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

**Дроспиренон* +
Эстрадиол*
(Drospirenone* +
Estradiol*)**

📁 *Синонимы*

Анжелик®: табл. п.п.о.

(Bayer Pharmaceuticals AG)..... 102

**Дроспиренон* +
Этинилэстрадиол*
(Drospirenone* +
Ethinylestradiol*)**

📁 *Синонимы*

Джес®: табл. п.п.о. (Bayer

Pharmaceuticals AG)..... 229

Ярина®: табл. п.п.о. (Bayer

Pharmaceuticals AG)..... 648

**Дроспиренон* + Этинилэ-
страдиол* + [Кальция ле-
вомефолинат]**

📁 *Синонимы*

Джес® Плюс: табл. п.п.о.

(Bayer Pharmaceuticals AG)..... 243

Ярина® Плюс: табл. п.п.о.

(Bayer Pharmaceuticals AG)..... 662

ЗАБЕСКА® (ZAVESCA®)

Миглустат..... 378

*Actelion Pharmaceuticals Ltd.
(Швейцария)*



капс. 100 мг, уп. контурн. яч. 21,
пач. картон. 4
Завеска®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы..... 1 капс.

активное вещество:

миглустат..... 100 мг

вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия — 5,54 мг; повидон-К30 — 4,432 мг; магния стеарат — 0,831 мг; диоксида — 0,76 мг; желатин — 37,24 мг; чернила черные Опакод S-1-27794 (шеллак, этанол денатурированный (спирт метилированный), изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, краситель железа оксид черный) или TekPrint™ SW-9008 (шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Непрозрачные твердые же-

латиновые капсулы № 4 цилиндрической формы, состоящие из корпуса и крышечки белого цвета, с маркировкой черного цвета «100» (на корпусе) и «OGT 918» (на крышечке); содержимое капсул — порошок белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. При болезни Гоше, вследствие наследственных нарушений метаболизма (дефицит фермента глюкоцереброзидазы), не происходит естественной деградации глюкозилцерамида, что приводит к накоплению его в лизосомах.

Болезнь Ниманна-Пика представляет собой сфингомиелиновый липидоз, который развивается в результате наследственной недостаточности сфингомиелиназы — фермента, гидролизующего сфингомиелин.

Оба заболевания относятся к лизосомальным болезням накопления; в результате недостаточной активности ферментов в клетках накапливаются непереработанные «отходы» метаболизма, и, как следствие, развиваются нарушения со стороны многих органов.

Миглустат является ингибитором глюкозилцерамидсинтазы — фермента, ответственного за первый этап синтеза большинства гликолипидов. Результаты, проведенных *in vitro* и *in vivo* исследований доказали, что миглустат способен снижать синтез глюкозилцерамида. Эта ингибиторная активность миглуста объясняет целесообразность его назначения при болезни Гоше и при болезни Ниманна-Пика в качестве субстратснижающей терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание* Фармакокинетические параметры миглуста находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы и не зависят от времени. Миглустат быстро всасывается после приема препарата внутрь, $C_{\max}$ в плазме крови определяется примерно через 2 ч. Абсолютная биодоступность миглуста не установлена. При совместном приеме пре-

парата с пищей скорость его абсорбции уменьшается ($C_{\max}$ снижается на 36%, $T_{\max}$ увеличивается на 2 ч). Степень абсорбции препарата при приеме его с пищей достоверно не снижается (AUC уменьшается на 14%).

Распределение

Объем распределения миглуста составляет 83 л. Миглустат не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Миглустат выводится преимущественно (70–80% от введенной дозы) через почки в неизменном виде. В ходе биотрансформации миглуста образуется множество метаболитов, которые выводятся через почки и кишечник.

CL миглуста (CL/F) составляет (230 ± 39) мл/мин, $T_{1/2}$ — 6–7 ч.

Препарат проникает через ГЭБ.

Фармакокинетика миглуста практически не различается у пациентов с болезнью Гоше и болезнью Ниманна-Пика.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Демографические параметры

Такие демографические параметры как пол, возраст, расовая принадлежность и индекс массы тела не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры миглуста. Соответственно, коррекции дозы препарата в зависимости от вышеуказанных параметров не требуется.

Пожилые пациенты

Фармакокинетические параметры миглуста у пожилых пациентов (старше 70 лет) не изучались.

Дети

Фармакокинетические параметры миглуста у детей 5–16 лет с болезнью Ниманна-Пика типа С соответствовали таковым у взрослых пациентов с болезнью Гоше.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетические параметры миглуста не изучалось.

Пациенты с почечной недостаточностью

Ограниченные данные, полученные у больных с болезнью Фабри и нарушением функции почек демонстрируют снижение клиренса (CL/F) миглустата по мере ухудшения функции почек. При легкой и среднетяжелой почечной недостаточности показатель CL/F снижался соответственно на 40 и 60%. При тяжелой почечной недостаточности (СІ креатинина 18–29 мл/мин) снижение CL/F составляло 70%.

Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- пероральная терапия болезни Гоше 1-го типа легкого и среднетяжелого течения, в т.ч. при непереносимости или невозможности применения заместительной ферментной терапии (см. «Особые указания»);
- лечение прогрессирующих неврологических симптомов у взрослых и детей с болезнью Ниманна-Пика типа С.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- возраст пациентов с болезнью Гоше до 18 и старше 70 лет (недостаточно клинического опыта);
- возраст пациентов с болезнью Ниманна-Пика младше 4 лет (недостаточно клинического опыта);
- беременность;
- период лактации.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Завеска® пациентам с печеночной и почечной недостаточностью в связи с недостаточным клиническим опытом. По мере нарастания почечной недостаточности клиренс миглустата пропорционально снижается. Лечение пациентов с тяжелой почечной недо-

статочностью (СІ креатинина <30 мл/мин/1,73 м²) препаратом Завеска® не рекомендуется.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Контролируемых исследований препарата Завеска® у беременных не проводилось, поэтому его не рекомендуется назначать во время беременности. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии репродуктивной токсичности, включая осложненные роды. Миглустат проникает через плацентарный барьер.

Женщинам детородного возраста необходимо использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом. Отсутствуют данные о поступлении миглустата в грудное молоко человека. Препарат Завеска® не должен назначаться в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, независимо от приема пищи.

Лечение препаратом Завеска® должен проводить врач, обладающий достаточным опытом лечения пациентов с наследственными нарушениями метаболизма.

При болезни Гоше рекомендуемая начальная доза препарата Завеска® составляет 100 мг 3 раза в день.

У пациентов, у которых развилась диарея, может потребоваться снижение дозы до 100 мг 1–2 раза в день.

При болезни Ниманна-Пика рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день.

Детям от 4 до 11 лет доза рассчитывается исходя из площади поверхности тела.

Площадь поверхности тела (м ²)	Рекомендованная доза
>1,25	200 мг 3 раза в день
>0,88–1,25	200 мг 2 раза в день
>0,73–0,88	100 мг 3 раза в день
>0,47–0,73	100 мг 2 раза в день
≤0,47	100 мг 1 раз в день

У пациентов, у которых развилась диарея, может потребоваться снижение дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

При Cl креатинина 50–70 мл/мин/1,73 м² доза препарата Завеска® не должна превышать 100 мг 2 раза в день для пациентов с болезнью Гоше 1-го типа и 200 мг 2 раза в день для пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для пациентов до 12 лет).

Больным, имеющим Cl креатинина 30–50 мл/мин/1,73 м², препарат назначают в дозе 100 мг 1 раз в день для пациентов с болезнью Гоше 1-го типа и 100 мг 2 раза в день для пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для пациентов до 12 лет).

Лечение пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (Cl креатинина <30 мл/мин/1,73 м²) препаратом Завеска® не рекомендуется.

Дети

При болезни Гоше безопасность и эффективность препарата Завеска® у детей не изучена.

При болезни Ниманна-Пика нет данных о применении препарата у детей младше 4 лет.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Перечисленные ниже побочные реакции выявлены у 206 пациентов с различными болезнями накопления, включая болезнь Гоше 1-го типа (90 больных) и болезнь Ниманна-Пика типа С (40 больных) в ходе 9 клинических многоцентровых исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность препарата Завеска®, назначаемого в дозах 50–200 мг 3 раза в день, в среднем в течение 2,2 года.

В основном, побочные эффекты (ПЭ) были легкой и среднетяжелой степени и встречались с одинаковой частотой,

независимо от заболевания и дозы препарата.

Наиболее часто встречались ПЭ со стороны ЖКТ, чаще всего диарея, а также снижение массы тела.

Побочные эффекты, наблюдаемые с частотой >1%, представлены по органам и системам в классификации — очень часто ($\geq 1/10$) и часто ($\geq 1/100$ – $1/10$).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: часто — тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: очень часто — снижение массы тела; часто — анорексия, снижение аппетита.

Психические расстройства: часто — бессонница, снижение либидо.

Со стороны нервной системы: очень часто — тремор; часто — периферическая нейропатия, головная боль, парестезии, головокружение, атаксия, гипестезия.

Со стороны ЖКТ: очень часто — диарея, метеоризм, боли в животе; часто — тошнота, рвота, ощущение дискомфорта и распирания в животе, запор, диспепсия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — мышечные спазмы.

Прочие: часто — астения, слабость, отклонения от нормы результатов исследования нервно-мышечной проводимости и соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга.

Снижение массы тела на фоне лечения препаратом Завеска® наблюдается почти у 60% больных. Максимальное снижение массы тела наблюдалось через 12 мес терапии, когда потеря составляла 6–7% от исходной массы тела. В последующем наблюдалась тенденция к восстановлению массы тела до первоначального уровня.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Ограниченные данные указывают, что при совместном назначении Церезим® изменяет фармакокинетические параметры препарата Завеска®: C_{max} уменьшается примерно на 22%, а AUC — примерно

на 14%. Напротив, влияние препарата Завеска® на фармакокинетику Церезима® отсутствует или выражено минимально.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Специфических симптомов острой передозировки препаратом Завеска® не выявлено. Препарат Завеска® назначали в дозах до 3000 мг/сут в течение до 6 мес ВИЧ-положительным пациентам в условиях клинических исследований. Среди ПЭ отмечали: гранулоцитопению, головокружение и парестезии. Лейкопения и гранулоцитопения отмечалась у сходной группы пациентов на фоне приема препарата в дозах 800 мг/сут и выше.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Хотя у пациентов с болезнью Гоше, не получавших прежде специфического лечения, не проводили прямого сравнения эффективности заместительной ферментной терапии (ЗФТ) и терапии, направленной на уменьшение субстрата (ТУС), предполагается, что при использовании ТУС терапевтический эффект наступает позже, чем при назначении ЗФТ. Не получено доказательства преимуществ препарата Завеска® в эффективности и безопасности перед ЗФТ, которая считается стандартом лечения больных с болезнью Гоше 1-го типа.

Эффективность и безопасность препарата Завеска® не изучали у пациентов с тяжелым течением болезни Гоше.

Примерно у 38% пациентов с болезнью Гоше и у 58% с болезнью Ниманна-Пика в ходе клинических исследований на фоне приема препарата отмечался тремор или его усиление. Этот тремор определяется как усиление физиологического тремора рук. Тремор обычно развивается в течение первого месяца терапии препаратом Завеска® и в большинстве случаев исчезает через 1–3 мес на фоне продолжающегося лечения. Уменьшение дозы препарата может способствовать исчезновению тремора, как

правило, в течение нескольких дней. В редких случаях возникает необходимость отмены препарата.

Рекомендуется осуществлять регулярный контроль концентрации цианокобаламина (витамина В₁₂) в плазме крови, потому что недостаточность витамина В₁₂ часто встречается при болезни Гоше.

Развитие периферической нейропатии наблюдалось у больных с болезнью Гоше, наиболее часто при заболевании 1-го типа, независимо от наличия или отсутствия таких сопутствующих заболеваний, как дефицит витамина В₁₂ или моноклональная гаммапатия. Всем больным рекомендуется проводить обязательное неврологическое обследование перед началом лечения препаратом Завеска®, а также регулярные повторные осмотры. У больных, у которых возникают такие симптомы, как онемение или покалывание, нужно оценить целесообразность продолжения терапии.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ, главным образом диарея, отмечаются более чем у 80% больных как в начале лечения, так и эпизодически на фоне приема препарата Завеска®. В качестве возможного механизма рассматривается ингибирование дисахаридазы в ЖКТ. Большинство эпизодов диареи имеют легкое течение и купируются самостоятельно, не требуя прекращения лечения основного заболевания. Клинический опыт показывает, что диарея исчезала в результате изменения характера питания (снижение потребления лактозы и других углеводов), раздельного приема препарата Завеска® и пищи, а также после назначения противодиарейных лекарств, например лоперамида; некоторым пациентам показано снижение дозы препарата Завеска® для купирования диареи. Для решения вопроса о назначении препарата Завеска® больным с хронической диареей или другими рецидивирующими заболеваниями ЖКТ необходимо руко-

водствоваться общепринятыми принципами о соотношении польза/риск. Препарат Завеска® не исследовался у больных с тяжелым поражением ЖКТ, включая воспалительные заболевания кишечника.

Мужчины, принимающие препарат Завеска®, должны использовать надежные методы контрацепции, как во время лечения, так и в течение 3 мес после его прекращения.

Болезнь Ниманна-Пика типа С

Эффективность лечения препаратом Завеска® прогрессирующих неврологических симптомов у пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С должна оцениваться каждые 6 мес, необходимость продолжения терапии следует определять ежегодно.

В начале лечения миглустатом у некоторых детей с болезнью Ниманна-Пика типа С отмечалась задержка роста, в этих случаях первоначальная потеря массы тела сопровождалась или предшествовала задержке роста. Следует тщательно мониторировать показатели физического развития у детей и подростков, получающих лечение препаратом Завеска®, и индивидуально оценивать необходимость продолжения терапии с учетом соотношения риска и эффективности.

У некоторых пациентов с болезнью Ниманна-Пика типа С наблюдалось небольшое уменьшение числа тромбоцитов, не связанное с кровотечениями, при этом у 40–50% пациентов в клинических исследованиях отмечалась исходная тромбоцитопения. Необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов во время лечения миглустатом у таких пациентов.

Влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами
Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Учитывая возможность развития головокружения на фоне лечения препаратом Завеска®, нужно проявлять особую

осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 100 мг. По 21 капс. в контурной ячейковой упаковке (блистере) (ламинированная пленка (ПВХ/Aclar®)/фольга алюминиевая). По 4 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Золедроновая кислота* ***(Zoledronic acid*)***

 *Синонимы*

Резокластин ФС: конц.
для р-ра д/инф. (Ф-Синтез
ЗАО) 550

Идурсульфаз* ***(Idursulfase*)***

 *Синонимы*

Элапраза®: конц. для р-ра
д/инф. (Shire Pharmaceutical
Contracts Limited) 624

Имиглюцераза* ***(Imiglucerase*)***

 *Синонимы*

Церезим®: лиоф. д/р-ра
д/инф. (Genzyme Corp.) 612

Индапамид* + Периндоприл* ***(Indapamide* +*** ***Perindopril*)***

 *Синонимы*

Нолипрел® А: табл. п.п.о.
(Servier) 476

Инсулин аспарт двухфазный* ***(Insulin aspart biphasic*)***

 *Синонимы*

НовоМикс® 30 Пенфилл®:
сусп. для п/к введ. (Novo
Nordisk) 423

НовоМикс® 30 Флекс-сПен®: сусп. для п/к введ.
(Novo Nordisk) 434

Инсулин аспарт* (Insulin aspart*)

📁 *Синонимы*

НовоРapid® ПенФилл®: р-р для в/в и п/к введ.
(Novo Nordisk) 455
НовоРapid® ФлексПен®: р-р для в/в и п/к введ.
(Novo Nordisk) 465

Инсулин гларгин* (Insulin glargine*)

📁 *Синонимы*

Лантус® СолоСтар®: р-р для п/к введ. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 317

Инсулин глулизин* (Insulin glulisine*)

📁 *Синонимы*

Апидра® СолоСтар®: р-р для п/к введ. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп») 111

Инсулин детемир* (Insulin detemir*)

📁 *Синонимы*

Левемир® ПенФилл®: р-р для п/к введ. (Novo Nordisk) 327
Левемир® ФлексПен®: р-р для п/к введ. (Novo Nordisk) 339

Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]* (Insulin soluble [human biosynthetic]*)

📁 *Синонимы*

Ринсулин® Р: р-р д/ин. (ГЕРОФАРМ) 564

Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]* (Insulin-isophan [human biosynthetic]*)

📁 *Синонимы*

Ринсулин® НПХ: сусп. для п/к введ. (ГЕРОФАРМ) 560

ЙОДБАЛАНС™ (JODBALANCE™)

Калия йодид 292

Takeda



табл. 100 мкг, бл. 25,
нач. картон. 4
Йодбаланс™

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

✱Таблетки 1 табл.

активное вещество:

калия йодид 130,8 мкг
261,6 мкг

(соответствует 100 или 200 мкг йода)

вспомогательные вещества: магния стеарат; МКЦ; кремния диоксид коллоидный; крахмал кукурузный; целлюлозы порошок; лактозы моногидрат

Й



табл. 200 мкг, бл. 25,
нач. картон. 4
Йодбаланс™

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Йодбаланс®*, таблетки 100 мкг: от почти белого до желтовато-серого цвета круглые, плоские с двух сторон, со скошенными краями. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне — гравировка «ЕМ 33».

Йодбаланс®, таблетки 200 мкг: от почти белого до желтовато-серого цвета круглые, плоские с двух сторон, со скошенными краями. На верхней стороне таблетки находится гравировка «ЕМ 70», на нижней стороне — декоративная риска.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Йод относится к жизненно важным микроэлементам. Без йода невозможно нормальное функционирование щитовидной железы, т.к. он является составной частью тироксина и трийодтиронина. Тиреоидные гормоны участвуют в развитии всех органов и систем, в регуляции обменных процессов в организме: белковом, жировом, углеводном и энергетическом, они также регулируют деятельность головного мозга, нервной системы и ССС, половых и молочных желез, рост и развитие ребенка,

формирование его интеллектуальных способностей. Особенно опасен дефицит йода для детей, подростков, беременных и кормящих женщин.

Йодбаланс®, являясь источником йода, восполняет его дефицит в организме, препятствует развитию йоддефицитных заболеваний, предотвращает развитие зоба, связанного с недостатком йода в пище; нормализует размер щитовидной железы у новорожденных, детей, подростков и взрослых.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь препарат практически полностью всасывается в тонкой кишке. Средний V_d для здоровых людей составляет приблизительно 23 л (38% массы тела). Концентрация йода в плазме крови в норме составляет 0,001–0,005 мкг/мл. Накапливается в щитовидной железе, слюнных железах, молочных железах и тканях желудка. Концентрация в слюне, желудочном соке и грудном молоке приблизительно в 30 раз выше, чем в плазме крови. Выводится с мочой, концентрация йода в моче относительно креатинина (мкг/г) является индикатором его поступления в организм.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика йоддефицитных заболеваний, в т.ч. эндемического зоба (особенно у беременных и кормящих женщин);
- профилактика рецидива зоба после его хирургического удаления или после завершения лечения зоба препаратами гормонов щитовидной железы;
- лечение диффузного эутиреоидного зоба у новорожденных, детей, подростков и взрослых пациентов молодого возраста.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипертиреоз;
- субклинический гипертиреоз при приеме доз йода более 150 мкг в сутки;
- герпетический дерматит Дюринга;

- солитарные токсические аденомы щитовидной железы и функциональная автономия щитовидной железы (фокальная и диффузная), узловой токсический зоб (за исключением предоперационной терапии с целью блокады щитовидной железы);
 - повышенная чувствительность к йоду.
- Йодбаланс® не следует принимать при гипотиреозе, за исключением тех случаев, когда развитие последнего вызвано выраженным дефицитом йода.

Назначения препарата следует избегать при терапии радиоактивным йодом, при наличии или подозрении на рак щитовидной железы.

В связи с тем, что препарат содержит лактозы моногидрат, не рекомендуется его назначение пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В период беременности и грудного вскармливания потребность в йоде повышается, поэтому особенно важным является применение препарата Йодбаланс® в достаточных дозах для обеспечения адекватного поступления йода в организм. Препарат проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Если кормящая женщина принимает Йодбаланс®, дополнительное назначение препарата младенцам, находящимся на грудном вскармливании, не требуется.

Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания возможно только в рекомендуемых дозах.

При проведении терапии необходимо учитывать количество йода, поступающего с пищей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

При определении необходимой дозы препарата Йодбаланс® нужно учиты-

вать региональные и индивидуальные особенности поступления йода с пищей. Особенно это является важным при назначении препарата новорожденным и детям до 4 лет.

Профилактика йоддефицитных заболеваний

Новорожденные и дети — 50–100 мкг йода в день (1/2–1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг).

Подростки и взрослые — 100–200 мкг йода в день (1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

При беременности и в период грудного вскармливания — 100–200 мкг йода в день (1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Профилактика рецидива зоба после его хирургического удаления или после завершения лечения зоба препаратами гормонов щитовидной железы

100–200 мкг йода ежедневно (1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Лечение зутиреоидного зоба

Новорожденные и дети — 100–200 мкг йода в день (1 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Подростки и взрослые пациенты молодого возраста — 200 мкг йода в день (2 табл. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 табл. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Суточную дозу препарата следует принимать в 1 прием, после еды, запивая достаточным количеством жидкости. При назначении препарата новорожденным и детям до 3 лет рекомендуется растворить таблетку в небольшом количестве (1 ст. ложка) кипяченой воды комнатной температуры.

Применение препарата с профилактической целью проводится в течение или лет, а часто — в течение всей жизни.

Для лечения зоба у новорожденных в большинстве случаев достаточно 2–4

нед; у детей, подростков и взрослых обычно требуется 6–12 мес или более. Продолжительность лечения определяется врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко могут встречаться аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Эффективность лечения антитиреоидными ЛС при одновременном приеме йода снижается.

Калия перхлорат подавляет поглощение йода щитовидной железой.

Прием высоких доз йода и одновременное назначение калийсберегающих диуретиков может привести к развитию гиперкалиемии.

Одновременное назначение йода в высоких дозах с препаратами лития способствует развитию зоба и гипотиреоза.

Поглощение йода щитовидной железой и его метаболизм стимулируются ТТГ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при назначении препарата в дозе более 150 мкг/сут пациентам, имеющим в щитовидной железе очаги с функциональной автономией, возможно развитие йодиндуцированного гипертиреоза; при терапии высокими дозами йода (более 1000 мкг/сут) в отдельных случаях могут развиваться вызываемые йодом зоб и гипотиреоз.

Хроническая передозировка может привести к феномену «йодизма»: металлический вкус во рту, отек и воспаление слизистых (ринит, конъюнктивит, гастроэнтерит, бронхит); угревая сыпь, дерматит, отек слюнных желез, повышение температуры тела, раздражительность.

Лечение: при хронической передозировке рекомендуется прекратить применение препарата. При развитии йодиндуцированного гипертиреоза рекомендуется прекратить применение препарата и назначить терапию антитиреоидными средствами. В особо тяжелых случаях необходимо про-

водить интенсивную терапию, плазмаферез или тиреоидэктомия.

При развитии гипотиреоза рекомендуется прекратить применение препарата и назначить терапию йодсодержащими тиреоидными гормонами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует учитывать, что на фоне терапии препаратом у больных с почечной недостаточностью возможно развитие гиперкалиемии.

Перед началом терапии необходимо исключить наличие у пациента гипертиреоза или узлового токсического зоба, а также наличие этих заболеваний в анамнезе.

При наличии предрасположенности к аутоиммунным тиреоидным заболеваниям возможно образование антител к тиреопероксидазе.

Насыщение щитовидной железы йодом может препятствовать аккумуляции радиоактивного йода, используемого в терапевтических или диагностических целях. В связи с этим не рекомендуется прием препарата перед проведением действий с использованием радиоактивного йода.

Йодбаланс® не влияет на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 100 мкг и 200 мкг:* в блистерах из ПВХ/фольга алюминиевая или ПП/фольга алюминиевая по 25 шт.; в пачке картонной 2 или 4 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Каберголин* (Cabergoline*)

 *Синонимы*

Агалатес: табл. (Teva) 48

Достинекс®: табл. (Pfizer

H.C.P. Corporation) 278

**Калия йодид
(Potassium iodide)**

 *Синонимы*

Йодбаланс™: табл. (Takeda) 289

КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ (CALCIUM-SANDOZ® FORTE)

Кальция карбонат + Кальция лактоглоуконат &... .. 296

Сандоз ЗАО (Россия)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

★ **Таблетки шипучие** 1 табл.
активное вещество:

кальция лактоглоуконат . . 1132 мг
кальция карбонат 875 мг
(эквивалентно 500 мг или 12,5 ммоль ионизированного кальция)

вспомогательные вещества: лимонная кислота; макрогол-6000; ароматизатор апельсиновый (серы диоксид (E220), бутилгидроксанизол (E320), сорбитол); аспартам; натрия гидрокарбонат

★ **Таблетки шипучие** 1 табл.
активное вещество:

кальция лактоглоуконат . . 2263 мг
кальция карбонат 1750 мг
(эквивалентно 1000 мг или 25 ммоль ионизированного кальция)

вспомогательные вещества: лимонная кислота; макрогол-6000; ароматизатор апельсиновый (серы диоксид (E220), бутилгидроксанизол (E320), сорбитол) 30 мг; аспартам; натрия гидрокарбонат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Круглые плоские таблетки со скошенным краем, от белого до почти белого цвета, с запахом апельсина. После растворения — прозрачный или опалесцирующий раствор с запахом апельсина.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Кальций — жизненно важный минеральный элемент, необходимый для поддержания равновесия электролитов в организме и адекватного функционирования многочисленных регуляторных механизмов. Восполняет дефицит Ca^{2+} в организме, участвует в фосфатно-кальциевом обмене, оказывает противорахитическое, противовоспалительное и противоаллергическое действие.

Таблетки шипучие препарата Кальций Сандоз® Форте содержат высокую дозу быстрорастворимых ионизированных солей кальция. Данная лекарственная форма обеспечивает адекватное поступление кальция в организм в виде вкусного напитка и предназначена для профилактики и лечения острого и хронического дефицита кальция в организме, а также для лечения различных видов нарушений обмена в костной ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание
Примерно 25–50% от принятой внутрь дозы кальция всасывается преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки и поступает в обменные кальциевые депо.

Распределение и метаболизм

99% запасов кальция в организме содержится в костях и зубах, 1% находится в составе внутри- и внеклеточной жидкости. Примерно 50% от общего содержания кальция в крови присутствует в физиологически ак-

тивной ионизированной форме, примерно 5% образует комплексы с цитратом, фосфатом и другими анионами. Остальные 45% кальция в сыворотке крови связываются с белками, в основном с альбумином.

Выведение

Около 20% кальция выводится через почки и 80% — через кишечник. Уровень выведения через почки зависит от клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Через кишечник выводится как неабсорбированный кальций, так и та его абсорбированная часть, которая выделяется с желчью и панкреатическим секретом.

ПОКАЗАНИЯ

- остеопороз различного генеза (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, обусловленный длительной терапией ГКС, иммобилизацией, гастрэктомией) в составе комбинированной терапии (например с витамином D3 и бисфосфонатами);
- состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в кальции (в т.ч. беременность, период лактации, период интенсивного роста у детей);
- профилактика остеопороза;
- остеомалация (в качестве дополнения к основной терапии, в т.ч. с витамином D3);
- тетания латентного течения, сопровождающаяся гипокальциемией (для лечения острой тетании следует применять инъекционный раствор кальция);
- аллергические реакции (поддерживающая терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная концентрация кальция в крови и моче (гиперкальциемия, гиперкальциурия);
- хроническая почечная недостаточность;
- нефроуролитиаз, нефрокальциноз;

- фенилкетонурия и дефицит сахаразы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Препарат Кальций Сандоз® Форте не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 3 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у данной категории.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Препарат может назначаться в период беременности и грудного вскармливания по рекомендации врача. Кальций проникает в грудное молоко. В период беременности суточная доза кальция не должна превышать 1500 мг. Гиперкальциемия в период беременности может вызвать дефекты физического и умственного развития у плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослым. Перед приемом таблетку растворяют в стакане воды.

Таблетки шипучие препарата Кальций Сандоз® Форте предпочтительно принимать во время еды или сразу же после легкого приема пищи.

Детям от 3 до 9 лет: 500 мг/сут.

Взрослым и детям с 10 лет: 1000 мг/сут.

В тяжелых случаях или при повышенной потребности в кальции (например лечение бисфосфонатами) возможно повышение дозы до 2000 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Очень редко ($<1/10000$) — реакции повышенной чувствительности, в т.ч. сыпь, зуд, крапивница, гиперкальциемия. В единичных случаях сообщалось о системных аллергических реакциях (анафилактическая реакция, отек лица, ангионевротический отек). В отдельных медицинских публикациях сообщалось о развитии гиперкальциурии на фоне приема кальциевых добавок.

Редко ($>1/10000$, $<1/1000$) — метеоризм, запор, диарея, тошнота, рвота, эпигастральная боль. При приеме высоких дозах (2000 мг/сут ежедневно в течение нескольких месяцев) может

наблюдаться головная боль, повышенная утомляемость, жажда, полиурия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Комбинация кальция карбонат + кальция лактоглоуконат& может уменьшать абсорбцию эстрамустина, этидроната и, возможно, других бисфосфонатов, фенитоина, хинолонов и препаратов фтора. Интервал между приемом таблеток шипучих кальция карбонат + кальция лактоглоуконат& и вышеуказанных препаратов должен составлять не менее 3 ч.

Одновременное назначение витамина D и его производных увеличивает всасывание кальция. При назначении в высоких дозах вместе с витамином D и его производными кальций может уменьшать действие верапамила и, возможно, других БКК.

При одновременном применении таблеток шипучих кальция карбонат + кальция лактоглоуконат& и препаратов тетрациклинового ряда может нарушаться всасывание последних. По этой причине тетрациклиновые препараты следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 4–6 ч после приема внутрь препаратов кальция.

Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой, поэтому при их одновременном применении с шипучими таблетками кальция карбонат + кальция лактоглоуконат& следует проводить регулярный контроль концентрации кальция в сыворотке крови, поскольку существует риск развития гиперкальциемии.

Системные кортикостероиды уменьшают всасывание кальция. При их одновременном применении может потребоваться увеличить дозу таблеток шипучих кальция карбонат + кальция лактоглоуконат&.

При приеме внутрь таблеток шипучих кальция карбонат + кальция лактоглоуконат& у пациентов, получающих сердечные гликозиды, возможно увеличение токсичности сердечных гликозидов вследствие развития гиперкальциемии. Таким больным сле-

дует регулярно снимать ЭКГ и контролировать уровень кальция в сыворотке крови.

При одновременном приеме внутрь бисфосфоната или фторида натрия эти препараты следует принимать не менее чем за 3 ч до приема таблеток шипучих кальция карбонат + кальция лактоглоуконата&, поскольку всасывание из ЖКТ бисфосфоната или фторида натрия может снижаться.

Всасывание кальция из ЖКТ может уменьшаться при одновременном приеме некоторых видов пищи, содержащей щавелевую кислоту (например шпинат, ревень) или фитиновую кислоту (во всех зерновых) в связи с образованием нерастворимых комплексов с ионами кальция. Пациентам не следует принимать таблетки шипучие кальция карбонат + кальция лактоглоуконат& за 2 ч до или после приема пищи, с большим содержанием щавелевой или фитиновой кислоты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка приводит к развитию гиперкальциемии и гиперкальциемии.

Симптомы гиперкальциемии: тошнота, рвота, жажда, полидипсия, полиурия, обезвоживание и запор. Хроническая передозировка при развитии гиперкальциемии может привести к известкованию сосудов и органов. Порог интоксикации кальцием — при приеме препаратов кальция в течение нескольких месяцев в дозе, превышающей 2000 мг/сут.

Лечение: в случае интоксикации следует немедленно прекратить терапию и восстановить водно-электролитный баланс. При хронической передозировке при обнаружении признаков гиперкальциемии на начальном этапе проводится гидратация с помощью 0,9% раствора натрия хлорида. Для усиления выведения кальция, а также во избежание образования отеков в тканях (например при застойной сердечной недостаточности) могут использоваться петлевые диуре-

тики, например фуросемид. При этом следует воздержаться от применения тиазидных диуретиков.

У больных с почечной недостаточностью гидратация неэффективна, таким больным показан диализ. В случае персистирующей гиперкальциемии следует исключить другие факторы, способствующие ее развитию, в т.ч. гипервитаминоз А или D, первичный гиперпаратиреозидизм, злокачественные опухоли, почечную недостаточность, скованность движений.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с незначительной гиперкальциемией (превышающей 300 мг/сут или 7,5 ммоль/сут), со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек, а также при наличии анамнестических указаний на мочекаменную болезнь требуется регулярный контроль экскреции кальция с мочой. При необходимости следует уменьшить дозу препарата или отменить его. Больным со склонностью к образованию конкрементов в мочевыводящих путях рекомендуют увеличить прием жидкости.

У пациентов с нарушениями функции почек прием солей кальция должен проводиться под медицинским наблюдением. Необходим мониторинг уровней кальция и фосфата в сыворотке крови.

При лечении препаратами кальция необходимо избегать приема больших доз витамина D или его производных, если для этого нет специальных показаний. Больным, находящимся на низкосолевой диете, следует учитывать содержание натрия в 1 табл. шип. кальция карбонат + кальция лактоглоуконат: 1 табл. 500 мг содержит 2,976 ммоль (соответствует 68,45 мг) натрия, 1 табл. 1000 мг — 5,95 ммоль (соответствует 136,90 мг) натрия в одной таблетке.

Информация для пациентов с сахарным диабетом

Одна шипучая таблетка кальция карбонат + кальция лактоглоуконат& со-

держит 0,002 ХЕ, поэтому препарат можно применять пациентам с сахарным диабетом.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата Кальций Сандоз® Форте.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки шипучие, 500 мг, 1000 мг. По 10 или 20 табл. в пенал из полипропилена, укуренный крышкой из полипропилена, содержащей силикагель и снабженной системой контроля первого вскрытия. Пенал помещают в картонную пачку.

КОММЕНТАРИЙ. Препараты — в процессе перерегистрации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Кальцитонин* (Calcitonin*)

 *Синонимы*

Вепрена: спрей наз. доз.

(Натива 000)..... 149

Кальция карбонат + Кальция лактоглоуконат (Calcium carbonate + Calcium lactogluconate)

 *Синонимы*

Кальций Сандоз® Форте:

табл. шип. (Сандоз ЗАО) 293

Карбамазепин* (Carbamazepine*)

КАРДИОНАТ (CARDIONATE)

Мельдоний*..... 373

STADA CIS (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы..... 1 капс.

активное вещество:

мельдония дигидрат
(триметилгидразиния
пропионата дигидрат) в
пересчете на дигидрат
без адсорбированной
влаги. 250 мг
500 мг

(в пересчете на безводное вещество — 200,5 мг или 400,1 мг соответственно)

вспомогательные вещества: крахмал картофельный; кремния диоксид коллоидный (аэросил); кальция стеарат

состав капсулы: желатин; титана диоксид

Раствор для инъекций 1 мл

активное вещество:

триметилгидразиния
пропионата дигидрат в
пересчете на дигидрат
без адсорбированной
влаги. 100 мг

(в пересчете на безводное вещество — 80,2 мг)

вспомогательные вещества: вода
для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы 250 мг: твердые желатиновые капсулы № 1 белого цвета. Содержимое капсул — белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен, допускается комкование.

Капсулы 500 мг: твердые желатиновые капсулы № 00 белого цвета с крышечкой розового цвета. Содержимое капсул — белый или почти белый кристаллический порошок со слабым запахом. Порошок гигроскопичен, допускается комкование.

Раствор для инъекций: прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтетический аналог гамма-бутиробетаина, ингибирует гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток,



капс. 250 мг, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 4

Кардионат

препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот — производных ацилкарнитина и ацилкофермента А.

Кардиопротективное средство, нормализующее метаболизм миокарда. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активацию тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротективное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, сокращает реабилитационный период.

К

При сердечной недостаточности повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии глазного дна. Характерно также тонизирующее действие на ЦНС, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервных систем у больных хроническим алкоголизмом в период абстиненции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность — 78%. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. $T_{1/2}$ при приеме внутрь зависит от дозы, составляет 3–6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- сниженная работоспособность, физическое перенапряжение (в т.ч. у спортсменов), послеоперационный период для ускорения реабилитации;
- в составе комбинированной терапии ИБС (стенокардия), хронической сердечной недостаточности, кардиалгии на фоне дисгормональной дистрофии миокарда;
- абстинентный алкогольный синдром (в комбинации со специфической терапией);
- нарушения кровоснабжения головного мозга (инсульт, цереброваскулярная недостаточность).

Дополнительно для раствора для инъекций:

- острое нарушение кровообращения в сетчатке, гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной

этиологии (в т.ч. диабетическая и гипертоническая) — только для парабюльбарного введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к препарату;
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации.

С осторожностью: заболевания печени и/или почек.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Безопасность применения препарата во время беременности не доказана. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности его не назначают.

Не выяснено, выделяется ли препарат с молоком матери. Если лечение кардионатом для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Капсулы: *внутрь*, проглатывая целиком, запивая водой.

Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта рекомендуется применять в первой половине дня.

Стабильная стенокардия — по 0,5–1 г в день в 1 или 2 приема в течение первых 3–4 дней, далее — 2 раза в неделю. Курс лечения — 4–6 нед.

Кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда — по 500 мг в день. Курс лечения — 12 дней.

Хронический алкоголизм — по 0,5 г 4 раза в день. Курс лечения — 7–10 дней.

Хронические нарушения мозгового кровообращения — по 0,5 г в день. Курс лечения — 2–3 нед.

При снижении работоспособности и физическом перенапряжении (в т.ч. у спортсменов). Взрослым — по 0,5–1 г в 1–2 приема. Курс лечения — 10–14

дней. При необходимости лечение повторяют через 2–3 нед.

Спортсменам — по 0,5–1 г 2 раза в день перед тренировками. Продолжительность курса в подготовительный период — 14–21 день, в период соревнований — 10–14 дней.

Раствор для инъекций: в/в, в/м, ретробульбарно и субконъюнктивально.

Повышенные умственные и физические нагрузки: в/в, по 10 мл 1 раз в сутки. Курс лечения — 10–14 дней. При необходимости курс повторяют через 2–3 нед.

При сердечно-сосудистых заболеваниях (в составе комплексной терапии): в/в, по 5–10 мл раствора для инъекций (500 мг/5 мл); курс лечения — 10–14 дней.

Нарушение мозгового кровообращения: острая фаза — в/в, по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, затем переходят на пероральный прием.

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения: в/м, по 500 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 10–14 дней, затем переходят на пероральный прием.

Хронический алкоголизм: в/в, по 500 мг 2 раза в сутки. Курс лечения — 7–10 дней.

Сосудистая патология глазного дна и дистрофия сетчатки: ретробульбарно и субконъюнктивально вводят по 0,5 мл раствора для инъекций 500 мг/5 мл в течение 10 дней.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Редко — аллергические реакции (покраснение, высыпания, зуд, отек), а также диспептические явления, тахикардия, снижение АД, возбуждение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов.

Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, альфа-адреноблокаторами, гипотензивными средствами и периферическими вазодилаторами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки Кардионата неизвестны. Препарат малотоксичен и не вызывает побочных эффектов, опасных для здоровья пациентов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Нет достаточных данных о применении кардионата у детей. Триметилгидразиния пропионата дигидрат не является препаратом I ряда при остром коронарном синдроме, и его применение не является остро необходимым.

Нет данных о неблагоприятном воздействии препарата на скорость психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 250 мг и 500 мг. По 10 капс. в контурной ячейковой упаковке; в картонной пачке 2 или 4 упаковки.

Раствор для инъекций, 100 мг/мл. По 5 мл в ампуле. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки в комплекте с ножом ампульным (в случае использования ампул с точкой или кольцом облома нож не вкладывают) помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЛАЙРА (QLAIRA®)

Диеногест* + Эстрадиола валерат 265

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой различного цвета. 1 блистер

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета. 1 табл.

ядро

активный компонент:

эстрадиола валерат,
микро 20 (в пересчете на 100% вещество) 3 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 48,36 мг; крахмал кукурузный — 14,4 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 9,6 мг; повидон 25 — 4 мг; магния стеарат — 0,64 мг

оболочка: гипромеллоза — 1,5168 мг; макрогол 6000 — 0,3036 мг; тальк — 0,3036 мг; титана диоксид — 0,584 мг; краситель железа оксид желтый — 0,292 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. 1 табл.

ядро

активные компоненты:

эстрадиола валерат,
микро 20 (в пересчете на 100% вещество) 2 мг
диеногест, микро (в пересчете на 100% вещество) 2 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 47,36 мг; крахмал кукурузный — 14,4 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 9,6 мг; повидон 25 — 4 мг; магния стеарат — 0,64 мг

оболочка: гипромеллоза — 1,5168 мг; макрогол 6000 — 0,3036 мг; тальк — 0,3036 мг; титана диоксид — 0,83694 мг; краситель железа оксид красный — 0,03906 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета. ... 1 табл.

ядро

активные компоненты:

эстрадиола валерат,
микро 20 (в пересчете на 100% вещество) 2 мг
диеногест, микро (в пересчете на 100% вещество) 3 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 46,36 мг; крахмал кукурузный — 14,4 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 9,6 мг; повидон 25 — 4 мг; магния стеарат — 0,64 мг

оболочка: гипромеллоза — 1,5168 мг; макрогол 6000 — 0,3036 мг; тальк — 0,3036 мг; титана диоксид — 0,89694 мг; краситель железа оксид желтый — 0,03906 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета. 1 табл.

ядро

активные компоненты:

эстрадиола валерат,
микро 20 (в пересчете на 100% вещество) 1 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 50,36 мг; крахмал кукурузный — 14,4 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 9,6 мг; повидон 25 — 4 мг; магния стеарат — 0,64 мг
оболочка: гипромеллоза — 1,5168 мг; макрогол 6000 — 0,3036 мг; тальк — 0,3036 мг; титана диоксид — 0,5109 мг; краситель железа оксид красный — 0,3651 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета (плацебо). . . 1 табл.

ядро

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 52,1455 мг; крахмал кукурузный — 24 мг; повидон 25 — 3,0545 мг; магния стеарат — 0,8 мг
оболочка: гипромеллоза — 1,0112 мг; тальк — 0,2024 мг; титана диоксид — 0,7864 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Темно-желтые таблетки:*

круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета, с гравировкой «DD» в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка — темно-желтая.

Розовые таблетки: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «DJ» в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка — розовая.

Бледно-желтые таблетки: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета, с гравировкой «DN» в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка — бледно-желтая.

Красные таблетки: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной обо-

лочкой красного цвета, с гравировкой «DN» в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка — красная.

Белые таблетки (плацебо): круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «DT» в правильном шестиугольнике на одной стороне. Вид таблеток на поперечном разрезе: ядро от белого до почти белого цвета, оболочка — белая.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивов (КОК) основан на взаимодействии различных факторов, наиважнейшими из которых являются подавление овуляции и изменение свойств цервикальной слизи. Наряду с предупреждением нежелательной беременности, КОК обладают рядом положительных свойств, которые при учете также и отрицательных свойств (см. «Особые указания», «Побочное действие») могут помочь в выборе наиболее подходящего метода контрацепции. У женщин, принимающих КОК уменьшаются болезненность и интенсивность менструально-подобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Кроме того, есть данные о снижении риска развития рака эндометрия и рака яичников.

Препарат Клайра обладает благоприятным эффектом в отношении эндометрия, что может быть применимо для лечения обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии. Эти симптомы иногда относятся к дисфункциональным маточным кровотечениям. Эффективность и безопасность таблеток эстрадиола валерата/диеногеста в лечении симптомов дисфункционального маточного кровотечения изучены в двух двойных слепых, плацебо контролируемых клинических иссле-

дованиях. Оба исследования имели идентичный дизайн и план анализа. Суммарно было рандомизировано 269 пациенток для применения препарата Клайра и 152 пациентки для приема плацебо. В обоих исследованиях показано, что препарат Клайра более эффективен по сравнению с плацебо для лечения симптомов дисфункциональных маточных кровотечений, при этом конечная точка ответа на препарат Клайра составила более 40% (95% доверительный интервал включал 50% значение) в обоих исследованиях ($p < 0,0001$). Кроме того, оба исследования продемонстрировали клинически и статистически значимое уменьшение менструальной кровопотери. Это сопровождалось статистически значимым улучшением показателей метаболизма железа (гемоглобин, гематокрит и ферритин). Эстрогеном в препарате Клайра является эстрадиола валерат, предшественник естественного 17β -эстрадиола человека (1 мг эстрадиола валерата соответствует 0,76 мг 17β -эстрадиола). Эстрогенный компонент, используемый в этом КОК, таким образом, отличается от обычно используемых в КОК эстрогенов, которыми являются синтетические эстрогены — этинилэстрадиол или его предшественник — местранол, оба содержащие этильную группу в положении 17α . Эта группа обуславливает более высокую метаболическую стабильность, однако также и более выраженное действие на печень.

Прием препарата Клайра ведет к менее выраженному действию на печень по сравнению с трехфазными КОК, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел. Было показано, что влияние на концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и параметры гемостаза менее выражено. В комбинации с диеногестом эстрадиола валерат демонстрирует повышение ЛПВП, тогда

как концентрация холестерина ЛПНП несколько снижается.

Диеногест представляет собой прогестаген, действующий при пероральном применении, который характеризуется дополнительными частичными антиандрогенными эффектами. Его эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства незначительны. Благодаря особой химической структуре обеспечивается спектр фармакологического действия, сочетающий наиболее важные преимущества 19-нор-прогестагенов и производных прогестерона.

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований токсичности при многократном введении доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на существование специфического риска для человека. Однако следует учитывать, что половые гормоны способны стимулировать рост ряда гормонозависимых тканей и опухолей. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года использования контрацептива) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Диеногест*

Абсорбция. После перорального приема диеногест быстро и практически полностью всасывается. $C_{\max}$ в сыворотке крови, составляющая 90,5 нг/мл, достигается примерно через 1 ч после перорального приема таблетки Клайры, содержащей 2 мг эстрадиола валерата + 3 мг диеногеста. Биодоступность составляет около 91%. Фармакокинетика диеногеста в дозовом диапазоне от 1 до 8 мг характеризуется зависимостью от дозы.

Одновременный прием пищи не оказывает клинически значимого влия-

ния на скорость и степень всасывания диеногеста.

Распределение. Относительно большая (10%) часть циркулирующего диеногеста находится в несвязанном виде, тогда как около 90% неспецифически связано с альбумином. Диеногест не связывается с ГСПГ, и кортикостероидсвязывающим глобулином (КСГ). По этой причине отсутствует возможность вытеснения тестостерона из его связи с ГСПГ или кортизола из его связи с КСГ. Какое-либо влияние на физиологические процессы транспорта эндогенных стероидов, следовательно, является маловероятным. V_d диеногеста при равновесной концентрации составляет 46 л после внутривенного введения 85 мкг меченного тритием диеногеста.

Метаболизм. Диеногест почти полностью метаболизируется, соответствию с известными путями метаболизма стероидных гормонов (гидроксилирование, конъюгирование), с образованием преимущественно гормонально неактивных метаболитов. Метаболиты выводятся очень быстро, так что преобладающей фракцией в плазме крови является неизмененный диеногест.

Общий клиренс после внутривенного введения меченного тритием диеногеста — 5,1 л/ч.

Элиминация. $T_{1/2}$ диеногеста из плазмы крови составляет примерно 11 ч. После приема внутрь в дозе 0,1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов, которые выводятся почками и через кишечник в соотношении примерно 3:1. После перорального приема 42% дозы выводится в пределах первых 24 ч, а 63% — в пределах 6 дней путем почечной экскреции. Через 6 дней почками и через кишечник выводится в совокупности 86% дозы.

Равновесная концентрация. Фармакокинетика диеногеста не зависит от концентрации ГСПГ. C_{ss} достигается через 3 дня приема одной и той же дозы, составляющей 3 мг диеногеста в сочетании с 2 мг эстрадиола валерата.

C_{min} , C_{max} и средняя концентрация диеногеста в сыворотке крови при равновесном состоянии составляют соответственно 11,8; 82,9 и 33,7 нг/мл. Средний коэффициент кумуляции по $AUC_{0-24 ч} = 1,24$.

Эстрадиола валерат

Абсорбция. После приема внутрь эстрадиола валерат быстро и полностью абсорбируется. Расщепление на эстрадиол и валериановую кислоту происходит в ходе всасывания в слизистой оболочке ЖКТ или во время первого пассажа через печень, в результате чего образуются эстрадиол и его метаболиты — эстрон и эстриол. C_{max} эстрадиола в сыворотке крови, равная 70,6 пг/мл, достигается между 1,5 и 12 ч после разового приема внутрь таблетки, содержащей 3 мг эстрадиола валерата в 1-й день курса. Одновременный прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания эстрадиола валерата.

Метаболизм. Валериановая кислота очень быстро метаболизируется. После приема внутрь примерно 3% дозы становятся непосредственно биодоступными в виде эстрадиола. Эстрадиол подвергается интенсивному эффекту первичного прохождения через печень, и значительная часть введенной дозы метаболизируется уже в слизистой ЖКТ. В совокупности с пресистемным метаболизмом в печени около 95% принятой внутрь дозы метаболизируется до поступления в системную циркуляцию. Основными метаболитами являются эстрон, эстрона сульфат и эстрона глюкуронид.

Распределение. В сыворотке крови 38% эстрадиола связано с ГСПГ, 60% — с альбумином, и 2–3% циркулирует в несвязанном виде. Эстрадиол может незначительно повышать концентрацию ГСПГ в сыворотке крови; этот эффект зависит от дозы. На 21-й день цикла приема концентрация ГСПГ составляла примерно 148% от исходной, а к 28-му дню (завершение

фазы приема неактивных таблеток) снизилась приблизительно до 141% от исходной. Кажущийся V_d после внутривенного введения — 1,2 л/кг.

Элиминация. Вследствие большого циркулирующего пула сульфатов и глюкуронидов эстрогена, а также кишечно-печеночной рециркуляции, $T_{1/2}$ эстрадиола в терминальной фазе после перорального приема представляет собой комплексный параметр, который зависит от всех этих процессов и находится в диапазоне около 13–20 ч. Эстрадиол и его метаболиты выводятся главным образом почками, при этом около 10% выводится через кишечник.

Равновесная концентрация. На фармакокинетику эстрадиола влияет концентрация ГСПГ. У женщин измеряемая концентрация эстрадиола в плазме крови представляет собой совокупность эндогенного эстрадиола и эстрадиола, поступившего при приеме препарата Клайра. Во время фазы приема таблеток, содержащих 2 мг эстрадиола валерата + 3 мг диеногеста C_{max} и средняя концентрация эстрадиола в сыворотке крови при равновесном состоянии составляют соответственно 66,0 и 51,6 пг/мл. В течение всего 28-дневного цикла поддерживались стабильные C_{min} эстрадиола в диапазоне от 28,7 до 64,7 пг/мл.

ПОКАЗАНИЯ

- пероральная контрацепция;
- пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Препарат Клайра не должен применяться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Препарат должен быть немедленно отменен, если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне его приема:

- повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ;

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт в настоящее время или в анамнезе);
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия — см. «Особые указания»);
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени);
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Если какие-либо из заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно соотнести потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Клайра в каждом индивидуальном случае:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии (курение; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; длительная иммобилизация; обширные хирургические вмешательства; обширная травма);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения (сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидноклеточная анемия);
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама);
- послеродовой период.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Прием препарата Клайра противопоказан во время беременности. Если беременность наступила на фоне применения препарата Клайра, дальнейший прием необходимо прекратить. Однако крупномасштабные эпидемиологические исследования не выявили увеличения риска развития врожденных дефектов у детей, родившихся у женщин, которые использовали КОК до беременности, равно как и тератогенного воздействия КОК при их случайном приеме в начале беременности.

КОК могут влиять на лактацию, поскольку они способны уменьшать объем вырабатываемого грудного молока, а также изменять его состав. Следовательно, КОК обычно не рекомендуется использовать до оконча-

ния периода лактации. Небольшое количество контрацептивных гормонов и/или их метаболитов может выделяться с грудным молоком.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь, независимо от приема пищи.*

Таблетки следует принимать в указанном на упаковке порядке каждый день приблизительно в одно и то же время, при необходимости запивая водой или другой жидкостью. Прием таблеток осуществляется непрерывно. Следует принимать по одной таблетке в сутки последовательно в течение 28 дней. Каждую новую упаковку начинают после приема последней таблетки из предшествующей календарной упаковки. Менструальноподобное кровотечение обычно начинается во время приема последних таблеток календарной упаковки и может еще не завершиться до начала следующей календарной упаковки. У некоторых женщин менструальноподобное кровотечение начинается после приема первых таблеток из новой календарной упаковки.

Если гормональная контрацепция не использовалась ранее (в предыдущем месяце)

Таблетки начинают принимать в 1-й день естественного менструального цикла женщины (т.е. в 1-й день менструального кровотечения).

Переход с другого комбинированного гормонального контрацептива (другого КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Женщине следует начать прием препарата Клайра на следующий день после того, как была выпита последняя активная таблетка (таблетка, содержащая активные вещества) из упаковки предыдущего КОК. При использовании вагинального кольца или трансдермального пластыря женщине следует начать прием препарата Клайра в день их удаления.

Если ранее использовался только прогестагенный метод контрацепции (мини-пили, инъекция, имплант) или внутриматочная система с высвобождением прогестагена (ВМС)

Женщина может перейти на прием препарата Клайра с мини-пили в любой день (с импланта или ВМС — в день их удаления; с инъекционного метода — в день, на который назначена очередная инъекция), но во всех случаях в течение первых 9 дней приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

После аборта в I триместре беременности

Женщина может начать прием таблеток немедленно. В этом случае в дополнительных мерах контрацепции нет необходимости.

После родов или аборта во II триместре беременности

О кормящих женщинах см. раздел «Применение при беременности и кормлении грудью».

Следует рекомендовать женщине приступать к приему таблеток на 21–28-й день после родов или аборта во II триместре беременности. Если женщина начала принимать таблетки позднее, то ей рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 9 дней приема таблеток. Однако если половой контакт уже имел место, перед фактическим началом приема препарата Клайра необходимо исключить беременность, или женщине следует подождать наступления первой менструации.

Прием пропущенных таблеток. Пропущенными (белыми) неактивными таблетками можно пренебречь. Однако их следует выбросить во избежание непреднамеренного продления интервала между приемом активных таблеток.

Следующие советы относятся исключительно к пропуску активных таблеток. Если задержка в приеме любой из таблеток составляет менее 12 ч, кон-

трацептивная защита не снижается. Женщина должна выпить пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, а остальные таблетки принимать в обычное время.

Если задержка в приеме любой из таблеток составляет более 12 ч, контрацептивная защита может снизиться. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это будет означать, что ей придется выпить 2 табл. одновременно. Затем необходимо продолжить принимать таблетки в обычное время.

В зависимости от дня менструальноподобного цикла, в который была пропущена таблетка (подробнее см. таблицу 1), требуется применять дополнительные меры контрацепции (например барьерный метод предохранения, в частности презервативы) в соответствии со следующими принципами:

Таблица 1

Принципы обращения с пропущенными таблетками

День	Цвет, содержание эстрадиола валерата (ЭВ) и диеногеста (ДНГ)	Принципы, которым требуется следовать, если была пропущена одна таблетка и прошло более 12 ч:
1–2-й	Темно-желтые таблетки (3 мг ЭВ)	Принять пропущенную таблетку немедленно, а следующую таблетку — в обычное время (даже если это означает, что придется принять 2 табл. в один день)
3–7-й	Розовые таблетки (2 мг ЭВ + 2 мг ДНГ)	Продолжить принимать таблетки в обычном порядке, принять дополнительные меры контрацепции в течение 9 последующих дней
8–17-й	Бледно-желтые таблетки (2 мг ЭВ + 3 мг ДНГ)	Принять дополнительные меры контрацепции в течение 9 последующих дней

День	Цвет, содержание эстрадиола валерата (ЭВ) и диеногеста (ДНГ)	Принципы, которым требуется следовать, если была пропущена одна таблетка и прошло более 12 ч:
18–24-й	Бледно-желтые таблетки (2 мг ЭВ + 3 мг ДНГ)	Выбросить текущую календарную упаковку и немедленно начать прием с первой таблетки из новой календарной упаковки. Продолжить принимать таблетки в обычном порядке. Принять дополнительные меры контрацепции в течение последующих 9 дней.
25–26-й	Красные таблетки (1 мг ЭВ)	Немедленно принять пропущенную таблетку, а следующую таблетку — в обычное время (даже если это означает, что придется принять 2 табл. в один день). В дополнительных мерах контрацепции нет необходимости
27–28-й	Белые таблетки (плацебо)	Выбросить пропущенную таблетку и продолжить прием таблеток в обычном порядке. В дополнительных мерах контрацепции нет необходимости

Допускается принимать не более 2 табл. в один день.

Если женщина забыла начать новую календарную упаковку или пропустила одну или более таблеток с 3-го по 9-й день календарной упаковки, она уже может быть беременна (в том случае, если у нее был половой контакт в течение 7 дней перед пропуском таблетки). Чем больше таблеток (особенно с комбинацией двух активных компонентов в дни с 3-го по 24-й) пропущено и чем ближе они к фазе приема неактивных таблеток, тем выше вероятность беременности.

Если женщина пропускала прием таблеток, и затем в конце календарной упаковки/в начале новой календарной упаковки менструальнопо-

добное кровотечение у нее отсутствовало, следует рассмотреть вероятность беременности.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные контрацептивные меры (например барьерный метод предохранения, в частности презервативы).

Если через 3–4 ч после приема активной таблетки возникает рвота, то в данном случае действуют рекомендации, касающиеся пропущенных таблеток, которые приведены в разделе «Прием пропущенных таблеток». Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема таблеток, ей необходимо выпить дополнительную таблетку (или таблетки) из новой упаковки.

Дополнительная информация для отдельных групп пациенток

Пациенты пожилого возраста. Не применимо. Препарат Клайра не показан после наступления менопаузы. **Пациенты с нарушениями функции печени.** Препарат Клайра противопоказан у женщин с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму (см. также «Противопоказания»).

Пациенты с нарушениями функции почек. Препарат Клайра специально не изучался у пациенток с нарушениями функции почек. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования у таких пациенток.

Применение у детей и подростков. Препарат Клайра показан только после наступления менархе.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. По частоте нежелательные эффекты разделяются на частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) см. табл. 2.

Таблица 2

Состояния, системы и органы	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Грибковая инфекция, кандидоз влагалища, инфекция влагалища неуточненная	Кандидоз, герпес, синдром предпологаемого гистоплазмоза глаз, разноцветный лишай, инфекция мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз, вульвовагинальная грибковая инфекция
Метаболизм и алиментарные нарушения		Повышение аппетита	Задержка жидкости, гипертриглицеридемия
Нервная система	Головная боль (в т.ч. головная боль напряжения)	Депрессия/снижение настроения, снижение либидо, психическое нарушение, изменения настроения, головокружение	Аффективная лабильность, агрессивность, тревожность, дисфория, повышение либидо, нервозность, беспокойство, нарушение сна, стресс, нарушение внимания, парестезии, вертиго
Орган зрения			Непереносимость контактных линз
Сердечно-сосудистая система		Повышение АД, мигрень (в т.ч. с аурой и без ауры)	Кровотечение из варикозно расширенных вен, приливы жара к лицу, снижение АД, боли по ходу вен
Пищеварительная система	Боли в животе (в т.ч. вздутие живота)	Диарея, тошнота, рвота	Гастроэзофагеальный рефлюкс
Гепатобилиарная система			Повышение активности АЛТ, очаговая узелковая гиперплазия печени
Кожа и подкожная клетчатка	Акне	Алопеция, зуд (в т.ч. генерализованный зуд и зудящая сыпь), сыпь (в т.ч. пятнистая сыпь)	Аллергическая кожная реакция, включая аллергический дерматит и крапивницу, псориаз, дерматит, герпетиформный дерматит, нейродермит, нарушение пигментации, себорея, поражение кожи неуточненное, включая ощущение натянутости кожи
Опорно-двигательный аппарат			Боли в спине, мышечные спазмы, ощущение тяжести

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Влияние других ЛС на активные компоненты препарата Клайра

Взаимодействие КОК с другими ЛС может приводить к прорывным маточным кровотечениям и/или отсутствию контрацептивного эффекта. Следующие типы взаимодействия были описаны в литературе по КОК в целом или изучались в процессе клинических исследований препарата Клайра:

Индукторы или ингибиторы отдельных ферментов (изофермента CYP3A4)

Индукторы изоферментов. Может иметь место взаимодействие с лекар-

ственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты (например системы цитохрома P450), в результате чего клиренс половых гормонов может увеличиваться (к таким ЛС относятся фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный). Сообщалось, что влияние на печеночный метаболизм также могут оказывать ингибиторы протеазы ВИЧ (например ритона-

вир), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например невирапин) и их комбинации.

Влияние на энтерогепатическую циркуляцию. На фоне приема определенных групп антибиотиков (например пенициллиновой и тетрациклиновой групп) может снижаться энтерогепатическая циркуляция эстрогенов, что может приводить к снижению концентрации эстрадиола.

Женщинам, которые получают лечение препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, или антибиотиками, в дополнение к препарату Клайра рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной метод контрацепции. Барьерный метод предохранения следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов и еще в течение 28 дней после их отмены.

Ингибиторы изоферментов. Одновременный прием рифампицина вместе с таблетками, содержащими эстрадиола валерат и диеногест, приводил к существенному снижению C_{ss} и системной экспозиции диеногеста и эстрадиола. Системная экспозиция диеногеста и эстрадиола при равновесной концентрации, измеряемая на основе $AUC_{0-24\text{ ч}}$, снизилась соответственно на 83%

Известные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты, циметидин, верапамил, макролиды, дилтиазем, антидепрессанты и грейпфрутовый сок, могут повышать концентрацию диеногеста в плазме крови. При одновременном приеме с мощным ингибитором кетоназолом величина $AUC_{0-24\text{ ч}}$ в равновесном состоянии у диеногеста возросла на 186%, а у эстрадиола — на 57%. При одновременном применении с умеренным ингибитором эритромицином величина $AUC_{0-24\text{ ч}}$ у диеногеста и эстрадиола в равновесном состоянии увеличилась соответственно на 62 и 33%.

Эффекты препарата Клайра в отношении других ЛС: КОК могут влиять на метаболизм ряда других ЛС (например ламотриджина), что может приводить либо к повышению, либо к снижению концентрации этих веществ в плазме крови и тканях. Однако исходя из данных исследований *in vitro*, ингибирование ферментов CYP при применении препарата Клайра в терапевтической дозе маловероятно.

Примечание: для выявления возможных взаимодействий следует ознакомиться с инструкциям сопутствующих ЛС.

Несовместимость. Отсутствует.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. **Симптомы:** о серьезных нарушениях при передозировке препаратом Клайра не сообщалось. На основании суммарного опыта применения КОК — симптомы, которые могут отмечаться при передозировке активных таблеток: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если какие-либо из заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно соотнести потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Клайра в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КОК и повышением частоты развития венозных и артериальных тром-

бозов и тромбозов (таких как ТГВ, ТЭЛА, ИМ и цереброваскулярные нарушения). Риск развития венозной тромбозии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов, преимущественно в течение первых 3 мес. Повышенный риск присутствует после первоначального использования КОК или возобновления использования одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 нед и более). Общий риск ВТЭ у пациентов, принимающих низкодозированные КОК (содержание этинилэстрадиола — менее 50 мкг), в 2–3 раза выше, чем у пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. ВТЭ может привести к летальному исходу (в 1–2% случаев). ВТЭ, проявляющаяся как ТГВ или ТЭЛА, может произойти при использовании любых КОК. Крайне редко при использовании КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых артерий и вен или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением КОК отсутствует. Артериальная тромбозия может привести к летальному исходу.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбозии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества выкуриваемых сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

- семейного анамнеза (например венозной или артериальной тромбозии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина дол-

жна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Клайра;

- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);

- дислипотеинемии;

- артериальной гипертензии;

- мигрени;

- заболеваний клапанов сердца;

- фибрилляции предсердий;

- длительной иммобилизации; обширного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травме. В подобных ситуациях целесообразно прекратить прием препарата Клайра (при плановой операции — по крайней мере за 4 нед до нее) и не возобновлять прием в течение 2 нед после окончания иммобилизации.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбоза в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбозии в послеродовом периоде. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Клайра (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема данного препарата.

К биохимическим факторам, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, относятся следующие: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, ан-

тифосфолипидные антитела (антикардиолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбозмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (содержание этинилэстрадиола — менее 50 мкг).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска, связываемым с развитием рака шейки матки, является персистирующая папилломавирусная инфекция (ПВИ). Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Связь с приемом КОК не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний шейки матки и особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска ($OR = 1,24$) развития рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время. Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение числа диагностированного рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. У женщин, когда-либо

использовавших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях — злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. При появлении сильных болей в верхних отделах живота, увеличения размеров печени или признаков внутрибрюшного кровотечения у женщин, принимающих КОК, при дифференциальной диагностике необходимо исключить опухоли печени.

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК.

Хотя небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое повышение отмечалось редко. Однако если на фоне приема препарата Клайра развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата Клайра при необходимости можно возобновить, если посредством гипотензивной терапии удастся достичь нормальных показателей АД.

Следующие состояния развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или холестатический зуд, холелитиаз, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес беременных, обусловленная атеросклерозом потеря слуха.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут индуциро-

вать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены препарата Клайра до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата Клайра.

Хотя КОК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, которые используют препарат Клайра. Тем не менее, женщины, страдающие сахарным диабетом, во время приема препарата Клайра нуждаются в тщательном наблюдении.

Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе.

Женщинам, склонным к развитию хлоазмы, в период приема препарата Клайра следует избегать воздействия солнца или УФ-излучения.

Влияние на лабораторные тесты. Прием препарата Клайра может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию транспортных белков в плазме, например КСГ и фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного обмена, свертывания и фибринолиза. Эти изменения обычно остаются в пределах лабораторных норм.

Медицинские осмотры. Перед началом применения препарата Клайра необходимо тщательно оценить противопоказания к назначению препарата на основании анамнеза жизни, семейного анамнеза женщины, а так-

же общемедицинского и гинекологического обследования. Частота и характер этих обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки. Как правило, измеряется АД, проверяется состояние молочных желез, брюшной полости и органов малого таза, включая цитологию шейки матки.

Необходимо разъяснять женщинам, что препарат Клайра не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности. Эффективность препарата Клайра может быть снижена при пропуске таблеток с активными компонентами (см. рекомендации по приему пропущенных таблеток в разделе «Способ применения и дозы»), желудочно-кишечных расстройствах во время приема таблеток с активными компонентами (см. рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах в разделе «Способ применения и дозы») или на фоне сопутствующего лекарственного лечения (см. «Взаимодействие»).

Недостаточный контроль менструальноподобного цикла. На фоне использования препарата Клайра, особенно в первые месяцы приема, могут возникать нерегулярные менструальноподобные кровотечения (мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения). Поэтому оценка любых нерегулярных менструальноподобных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, который составляет приблизительно 3 менструальноподобных цикла.

Если нерегулярные менструальноподобные кровотечения повторяются или впервые возникают после предшествующих регулярных циклов, следует рассмотреть также вероятность причин негормонального ха-

рактера и провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности. Подобные мероприятия могут включать диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин во время приема неактивных таблеток белого цвета менструальноподобное кровотечение может не развиваться. Если прием препарата Клайра осуществлялся в соответствии с правилами, указанными в разделе «Способ применения и дозы», беременность маловероятна. Однако если перед первым отсутствовавшим менструальноподобным кровотечением таблетки принимались нерегулярно или отсутствуют подряд 2 менструальноподобных кровотечения, не следует продолжать использование препарата Клайра до тех пор, пока не будет исключена беременность.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не отмечено отрицательного влияния препарата Клайра на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами, однако пациентки, у которых в течение периода адаптации (первые 3 мес приема препарата) отмечаются эпизоды головокружений и нарушение концентрации внимания, должны соблюдать осторожность.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 2 темно-желтых, 5 розовых, 17 бледно-желтых, 2 красных, 2 белых в 1 блистере из пленки ПВХ/алюминиевой фольги. 1 блистер вклеен в книжку-раскладушку картонную. 1 или 3 книжки-раскладушки в комплекте с самоклеющимся календарем приема запечатаны в прозрачную пленку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

КЛИМАДИНОН® (KLIMADYNON®)

Bionorica (Германия)



капли для приема внутрь, фл.-кап.
темн. стекл. 50 мл, пач. картон. 1

Климадинон®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

✱Таблетки, покрытые оболочкой 1 табл.

активное вещество:

цимифуги

(*Cimicifuga racemosa* L.)

корневищ экстракт сухой..... 20 мг

(содержит 2,8 мг цимицифуги корневищ экстракта нативного (5–10:1, экстрагент — этанол 58 об.%) и 17,2 мг лактозы моногидрата)

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат; крахмал картофельный; магния стеарат; тальк; титана диоксид (E171); железа окись желтая (E172); железа окись красная (E172); макрогол 6000; эудрагит RL 30D (аммония метакрилат сополимер (1:2:0,2) — 1,35 мг и кислоты сорбиновая — 0,01 мг)

★ **Капли для приема внутрь** 100 г
активное вещество:
 цимицифуги
 (*Cimicifuga racemosa L.*)
 корневищ экстракт
 жидкий 12 г
 (соответствует 2,4 г высушенного
 лекарственного растительного
 сырья)
вспомогательные вещества: на-
 трия сахарината дигидрат; мяты
 перечной масло; этанол 96 об.%;
 вода очищенная
 содержание этанола — 35–40 об.%

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки: круглые, двояковыпуклой формы, покрытые оболочкой розового цвета с коричневым оттенком.

Капли для приема внутрь: прозрачная жидкость светло-коричневого цвета, с запахом древесины; в процессе хранения возможно легкое помутнение или выпадение незначительного осадка.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Обладает эстрогеноподобным эффектом, проявляет седативные свойства, оказывает терапевтическое воздействие на ве-

гетативную нервную систему. Применение препарата способствует ослаблению или полному исчезновению симптомов недомогания в климактерический период. Терапевтический эффект развивается постепенно и проявляется приблизительно через 2 нед лечения.

ПОКАЗАНИЯ. Вегето-сосудистые расстройства в период менопаузы, пре- и постменопаузы (приливы крови к лицу, повышенная потливость, нарушение сна, повышенная нервная возбудимость, изменения настроения, апатия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Для капель и таблеток:

- гиперчувствительность;
- эстрогензависимые опухоли.

С осторожностью: заболевания печени, эпилепсия, заболевания и травмы головного мозга (применение возможно только после консультации с врачом).

Дополнительно для капель: алкоголизм.

Дополнительно для таблеток, покрытых оболочкой: непереносимость лактозы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не следует применять при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Принимать по 30 капель или по 1 табл. (не раскусывая, запивая небольшим количеством жидкости) 2 раза в сутки (утром и вечером, в одно и то же время).

Длительность лечения определяется врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции. В редких случаях возможно появление боли в эпигастральной области, увеличение массы тела. Очень редко — появление чувства напряжения в молочных же-



табл. п.о. 20 мг, бл. 15,
 пач. картон. 4
Климадинон®

лезях и менструальноподобные кровотечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействия с другими ЛС в настоящее время неизвестны.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки и интоксикации в настоящее время неизвестны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Без консультации врача препарат не следует принимать более 3 мес.

При применении в рекомендуемых дозах препарат не влияет на быстроту реакции при управлении транспортными средствами и механизмами.

При наступлении беременности необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

В составе капель для приема внутрь содержится 35–40 об.% этанола.

При использовании флакона следует держать его в вертикальном положении.

В процессе хранения капель возможно выпадение незначительного осадка или легкое помутнение, что не влияет на эффективность препарата.

Капли для приема внутрь следует взбалтывать перед употреблением.

Указание для больных диабетом. Больные сахарным диабетом могут принимать таблетки Климадинон®, т.к. разовая доза данного препарата содержит менее 0,04 ХЕ.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые оболочкой: в блистерах из фольги алюминиевой (нижняя сторона) и пленки из ПВХ/ПЭ/ПВДХ (верхняя сторона) по 15 шт.; в пачке картонной 4 или 6 блистеров.

Капли для приема внутрь: По 50 или 100 мл во флаконах темного стекла с дозирующим капельным устройством сверху, с навинчивающейся крышечкой, предохранительным кольцом. Каждый флакон помещают в складную картонную коробку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

КЛИМАДИНОН® УНО (KLIMADYNON® UNO)

Bionorica (Германия)



табл. п.о., бл. 15, пач. картон. 2
Климадинон® Уно

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

✱Таблетки, покрытые пленочной оболочкой... 1 табл.

активное вещество:

цимифуги кистевидной (*Cimicifuga racemosa* L.) корневищ

экстракт сухой 32,5 мг

(содержит 20% (6,5 мг) цимицифуги корневищ экстракт нативный (4,5–8,5:1, экстрагент — этанол 60 об.%)

лактозы моногидрат — 58,5%;

целлюлоза — 19,5%; кремния диоксид — 2%

вспомогательные вещества: целлюлоза; кремния диоксид высокодисперсный; лактозы моногидрат; магния стеарат; крахмал кукурузный; кальция гидрофосфата дигидрат; натрия карбоксиметилкрахмал; гипромеллоза; макрогол 4000; титана диоксид; же-

леза оксид красный; железа оксид желтый

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с коричневым оттенком, с риской на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Климадинон® Уно обладает эстрогеноподобным эффектом, проявляет седативные свойства, оказывает терапевтическое воздействие на вегетативную нервную систему. Применение препарата способствует ослаблению или полному исчезновению симптомов недомогания в климактерический период.

Терапевтический эффект Климадинона® Уно наступает постепенно и проявляется приблизительно через 2 нед лечения.

ПОКАЗАНИЯ. Вегето-сосудистые и психические расстройства в пре-, мено- и постменопаузе (приливы крови к лицу, повышенная потливость, нарушение сна, повышенная возбудимость, изменения настроения, апатия и др.).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (из-за содержания в препарате лактозы);
- нельзя применять для лечения пациентов с эстрогензависимыми опухолями;
- беременность;
- кормление грудью.

С осторожностью: нарушение функции печени. Пациенты, перенесшие ранее заболевания печени, перед приемом препарата должны проконсультироваться с врачом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не следует применять при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

По 1 табл. 1 раз в сутки вместе с небольшим количеством жидкости и, по возможности, в одно и то же время суток (утром или вечером).

Без консультации врача препарат не следует принимать более 3 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В редких случаях возможны временные боли в желудке, аллергические реакции на компоненты препарата. Есть единичные сообщения о токсическом влиянии на печень у препаратов, содержащих цимицифугу. При появлении описанных выше или других побочных реакций следует отменить прием препарата и обратиться к врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействия с другими ЛС в настоящее время неизвестны.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В случае передозировки Климадинон® Уно жалобы на боли в желудке, указанные в разделе «Побочные действия», могут быть более выраженными. В этом случае следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При назначении препарата больным сахарным диабетом следует учитывать, что 1 табл., покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,01 ХЕ.

Препарат в рекомендуемых дозах не оказывает влияния на способность управлять транспортом и работать с механизмами, требующими повышенного внимания.

При нарушении или возобновлении менструаций, а также при продолжительных или других вновь возникающих жалобах необходимо обратиться к врачу, т.к. речь может идти о заболеваниях, требующих врачебной консультации.

Без рекомендации врача не следует применять одновременно с эстроген-содержащими препаратами. При появлении симптомов, предполагающих поражение печени (например

усталость, потеря аппетита, пожелтение кожи и глаз, сильная боль в верхней части живота с тошнотой и рвотой, темная моча) необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Пациенткам, прошедшим или проходящим лечение гормонзависимых опухолей (в частности, молочной железы), не следует применять препарат без консультации с врачом.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: в блистерах из фольги алюминиевой (нижняя сторона) и пленки из ПВХ/ПЭ/ПВДХ (верхняя сторона) по 15 шт.; в пачке картонной 2, 4 или 6 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ЛАНТУС® СОЛОСТАР® (LANTUS SOLOSTAR®)

Инсулин гларгин*..... 289

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп»
(Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для подкожного введения..... 1 мл

активное вещество:
инсулин гларгин 100 ЕД
(3,6378 мг)

вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) — 2,7 мг; цинка хлорид — 0,0626 мг (соответствует 30 мкг цинка); глицерол (85%) — 20 мг; натрия гидроксид — до pH 4; хлористоводородная кислота — до pH 4; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом

рекомбинации ДНК-бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12).

Инсулин гларгин разработан как аналог человеческого инсулина, отличающийся низкой растворимостью в нейтральной среде. В составе препарата Лантус® СолоСтар® он полностью растворим, что обеспечивается кислой реакцией раствора для инъекций (pH 4). После введения в подкожно-жировую клетчатку кислая реакция раствора нейтрализуется, что приводит к образованию микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая предсказуемый, плавный (без пиков) профиль кривой концентрация—время, а также пролонгированное действие препарата.

Инсулин гларгин метаболизируется до двух активных метаболитов M1 и M2 (см. «Фармакокинетика»).

Связь с инсулиновыми рецепторами: кинетика связывания со специфическими рецепторами инсулина у инсулина гларгина очень близка таковой у человеческого инсулина, в связи с чем инсулин гларгин способен осуществлять биологическое действие,



р-р для п/к введ. 100 ЕД/мл,
картр. 3 мл, шпр.-ручк. СолоСтар 1,
пач. картон. 5

Лантус® СолоСтар®

аналогичное таковому у эндогенного инсулина.

Наиболее важным действием инсулина и его аналогов, в т.ч. и инсулина гларгина, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают содержание глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы периферическими тканями (особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью) и ингибируя образование глюкозы в печени.

Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и ингибирует протеолиз, увеличивая одновременно синтез белка. Пролонгированное действие инсулина гларгина напрямую связано со сниженной скоростью его абсорбции, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки. После п/к введения начало его действия наступает в среднем через 1 ч. Средняя продолжительность действия составляет 24 ч, максимальная — 29 ч. Продолжительность действия инсулина и его аналогов, таких как инсулин гларгин, может существенно различаться у разных лиц или у одного и того же человека.

Была показана эффективность применения препарата Лантус® СолоСтар® у детей в возрасте старше 2 лет с сахарным диабетом типа 1. При этом у детей в возрастной группе 2–6 лет частота возникновения гипогликемии с клиническими проявлениями при применении инсулина гларгина была ниже как в течение суток, так и в ночное время по сравнению с применением инсулина-изофана (соответственно в среднем 25,5 эпизода против 33 эпизодов у одного пациента в течение одного года). При пятилетнем наблюдении за пациентами с сахарным диабетом типа 2 не наблюдалось достоверных различий в прогрессировании диабетической ретинопатии при лечении инсулином гларгином по сравнению с инсулином-изофаном.

Связь с рецепторами инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1): аффинность инсулина гларгина к ре-

цептору ИФР-1 приблизительно в 5–8 раз выше, чем у человеческого инсулина (но примерно в 70–80 раз ниже, чем у ИФР-1), в то же время, по сравнению с человеческим инсулином, у метаболитов инсулина гларгина М1 и М2 аффинность к рецептору ИФР-1 несколько меньше.

Общая терапевтическая концентрация инсулина (инсулина гларгина и его метаболитов), определяемая у пациентов с диабетом типа 1, была заметно ниже концентрации, необходимой для полумаксимального связывания с рецепторами ИФР-1 и последующей активации митогенно-пролиферативного пути, запускаемого через рецепторы ИФР-1. Физиологические концентрации эндогенного ИФР-1 могут активировать митогенно-пролиферативный путь; однако терапевтические концентрации инсулина, определяемые при инсулинотерапии, включая лечение препаратом Лантус® СолоСтар®, значительно ниже фармакологических концентраций, необходимых для активации митогенно-пролиферативного пути.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Сравнительное изучение концентраций инсулина гларгина и инсулина-изофана в плазме крови у здоровых людей и пациентов с сахарным диабетом после п/к введения препаратов выявило более медленную и значительно более длительную абсорбцию, а также отсутствие пика концентрации у инсулина гларгина по сравнению с инсулином-изофаном. При однократном в течение суток п/к введении препарата Лантус® СолоСтар® C_∞ инсулина гларгина в крови достигается через 2–4 сут при ежедневном введении.

При в/в введении T_{1/2} инсулина гларгина и человеческого инсулина были сопоставимыми. При введении инсулина гларгина в область живота, плеча или бедра не обнаружено достоверных различий в концентрациях инсулина в сыворотке крови. По сравнению с че-

ловеческим инсулином средней продолжительности действия, инсулин гларгин характеризуется меньшей вариабельностью фармакокинетического профиля, как у одного и того же, так и у разных пациентов. У человека в подкожно-жировой клетчатке инсулин гларгин частично расщепляется со стороны карбоксильного конца (С-конца) β -цепи (бета-цепи) с образованием двух активных метаболитов M1 (21^A Gly-инсулина) и M2 (21^A Gly-des-30^B-Thr-инсулина). Преимущественно в плазме крови циркулирует метаболит M1. Системная экспозиция метаболита M1 увеличивается при увеличении дозы препарата.

Сопоставление данных фармакокинетики и фармакодинамики показали, что действие препарата в основном осуществляется за счет системной экспозиции метаболита M1. У подавляющего большинства пациентов не удавалось обнаружить инсулин гларгин и метаболит M2 в системном кровотоке. В случаях, когда все-таки удавалось обнаружить в крови инсулин гларгин и метаболит M2, их концентрации не зависели от введенной дозы препарата Лантус® СолоСтар®.

Особые группы пациентов

Возраст и пол. Информация о влиянии возраста и пола на фармакокинетику инсулина гларгина отсутствует. Однако эти факторы не вызывали различий в безопасности и эффективности препарата.

Курение. В рамках клинических исследований анализ по подгруппам не выявил различий в безопасности и эффективности инсулина гларгина для данной группы пациентов по сравнению с общей популяцией.

Ожирение. У пациентов с ожирением не было показано никаких различий в безопасности и эффективности инсулина гларгина и инсулина-изофана по сравнению пациентами с нормальной массой тела.

Дети. У детей с сахарным диабетом типа 1 в возрасте от 2 до 6 лет концен-

трации инсулина гларгина и его основных метаболитов M1 и M2 в плазме крови перед введением очередной дозы, были сходны с таковыми у взрослых, что свидетельствует об отсутствии накопления инсулина гларгина и его метаболитов при постоянном применении инсулина гларгина у детей.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к инсулину гларгину или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению).

С осторожностью: беременные женщины (возможность изменения потребности в инсулине во время беременности и после родов).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В исследованиях на животных не было получено прямых или косвенных данных об эмбриотоксическом или фетотоксическом действии инсулина гларгина.

К настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата во время беременности. Имеются данные о применении препарата Лантус® СолоСтар® у 100 беременных женщин с сахарным диабетом. Течение и исход беременности у данных пациенток не отличались от таковых у беременных с сахарным диабетом, получавших другие препараты инсулина.

Назначение препарата Лантус® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Для больных с ранее имевшимся или гестационным сахарным диабетом

важно в течение всей беременности поддерживать гликемический контроль. Потребность в инсулине может снижаться в I триместр беременности и в целом увеличиваться в течение II и III триместров. Непосредственно после родов потребность в инсулине быстро уменьшается (возрастает риск развития гипогликемии). В этих условиях существенное значение имеет тщательный контроль концентраций глюкозы в крови.

У женщин в период кормления грудью может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к. Взрослым и детям старше 2 лет.

Общие рекомендации

Лантус® СолоСтар® следует вводить п/к 1 раз в сутки в любое время дня, но каждый день в одно и то же время.

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 Лантус® СолоСтар® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами.

Целевые значения концентрации глюкозы в крови, а также дозы и время введения или приема гипогликемических препаратов должны определяться и корректироваться индивидуально.

Коррекция дозы также может потребоваться, например при изменении массы тела пациента, его образа жизни, изменении времени введения дозы инсулина или при других состояниях, которые могут увеличить предрасположенность к развитию гипо- или гипергликемии (см. «Особые указания»). Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и под медицинским наблюдением.

Препарат Лантус® СолоСтар® не является инсулином выбора для лечения диабетического кетоацидоза. В этом случае предпочтение следует от-

давать в/в введению инсулина короткого действия.

При схемах лечения, включающих инъекции базального и прандиального инсулина, для удовлетворения потребности в базальном инсулине обычно вводится 40–60% от суточной дозы инсулина в виде инсулина гларгина.

У пациентов с сахарным диабетом типа 2, принимающих гипогликемические препараты для приема внутрь, комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгина 10 ЕД 1 раз в сутки и в последующем схема лечения корректируется индивидуально.

У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Переход с лечения другими гипогликемическими препаратами на Лантус® СолоСтар®

При переводе пациента со схемы лечения с применением инсулина средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения с применением препарата Лантус® СолоСтар® может потребоваться коррекция количества (доз) и времени введения инсулина короткого действия или его аналога в течение суток или изменение доз пероральных гипогликемических препаратов.

При переводе пациентов с однократного в течение суток введения инсулина-изофана на однократное в течение суток введение препарата Лантус® СолоСтар® начальные дозы инсулина обычно не изменяются (т.е. применяется количество ЕД препарата Лантус® СолоСтар® в сутки, равное количеству МЕ инсулина-изофана в сутки).

При переводе пациентов с двукратного в течение суток введения инсулина-изофана на однократное введение препарата Лантус® СолоСтар® перед сном с целью снижения риска развития гипогликемии в ночное и раннее утреннее время начальная суточная доза инсулина гларгина обычно уменьшается на 20% (по сравнению с суточной дозой инсулина-изофана), а

затем она корректируется в зависимости от реакции пациента.

Лантус® СолоСтар® не следует смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. Необходимо убедиться, чтобы в шприцах не содержалось остатков других ЛС. При смешивании или разведении может измениться профиль действия инсулина гларгина во времени.

При переходе с человеческого инсулина на препарат Лантус® СолоСтар® и в течение первых недель после него рекомендуется тщательный метаболический мониторинг (контроль концентрации глюкозы в крови) под медицинским наблюдением, с коррекцией при необходимости режима дозирования инсулина. Как и при применении других аналогов человеческого инсулина, это особенно относится к пациентам, которые вследствие наличия у них антител к человеческому инсулину нуждаются в применении высоких доз человеческого инсулина. У таких пациентов при применении инсулина гларгина может наблюдаться значительное улучшение реакции на введение инсулина.

При улучшении метаболического контроля и обусловленного этим повышением чувствительности тканей к инсулину может возникнуть необходимость коррекции режима дозирования инсулина.

Смешивание и разведение

Препарат Лантус® СолоСтар® нельзя смешивать с другими инсулинами. Смешивание может изменить соотношение время/действие препарата Лантус® СолоСтар®, а также привести к выпадению осадка.

Особые группы пациентов

Дети. Препарат Лантус® СолоСтар® может применяться у детей старше 2-летнего возраста. Применение у детей младше 2 лет не изучалось.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом рекомендуется применение умеренных начальных доз, мед-

ленное их увеличение и применение умеренных поддерживающих доз.

Способ применения

Препарат Лантус® СолоСтар® вводится в виде п/к инъекций. Не предназначен для в/в введения. Длительная продолжительность действия инсулина гларгина наблюдается только при его введении в подкожно-жировую клетчатку. В/в введение обычной подкожной дозы может вызвать тяжелую гипогликемию. Лантус® СолоСтар® должен вводиться в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер. Места инъекций должны чередоваться при каждой новой инъекции в пределах рекомендуемых областей для п/к введения препарата.

Как и в случае других типов инсулина, степень абсорбции, а следовательно начало и продолжительность его действия могут меняться под воздействием физической нагрузки и других изменений в состоянии пациента.

Лантус® СолоСтар® — это прозрачный раствор, а не суспензия. Поэтому ресуспендирование перед применением не требуется.

При неисправности шприц-ручки Лантус® СолоСтар® инсулин гларгин можно извлечь из картриджа в шприц (пригодный для инсулина 100 МЕ/мл) и сделать необходимую инъекцию.

Инструкция по использованию и обращению с предварительно заполненной шприц-ручкой СолоСтар®

Перед первым использованием шприц-ручку необходимо подержать при комнатной температуре 1–2 ч.

Перед использованием следует осмотреть картридж внутри шприц-ручки. Его следует использовать только в случае, если раствор прозрачен, бесцветен, не содержит видимых твердых частиц и по консистенции напоминает воду.

Пустые шприц-ручки СолоСтар® не должны использоваться повторно и подлежат уничтожению.

Для предотвращения инфицирования предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и не передаваться другому лицу.

Обращение со шприц-ручкой СолоСтар®

Перед использованием шприц-ручки СолоСтар® следует внимательно прочитать информацию по использованию.

Важная информация по использованию шприц-ручки СолоСтар®

Перед каждым использованием необходимо с осторожностью подсоединить новую иглу к шприц-ручке и провести тест на безопасность. Необходимо использовать только иглы, совместимые с СолоСтар®.

Необходимо принимать специальные меры предосторожности во избежание несчастных случаев, связанных с применением иглы, и возможности переноса инфекции.

Ни в коем случае не следует использовать шприц-ручку СолоСтар® при ее повреждении или в том случае, если нет уверенности, что она будет работать надлежащим образом.

Всегда необходимо иметь в наличии запасную шприц-ручку СолоСтар® на случай потери или повреждения прежнего экземпляра шприц-ручки СолоСтар®.

Инструкция по хранению

Следует изучить раздел «Условия хранения» в отношении правил хранения шприц-ручки СолоСтар®.

Если шприц-ручка СолоСтар® хранится в холодильнике, следует извлечь ее оттуда за 1–2 ч перед предполагаемой инъекцией, чтобы раствор приобрел комнатную температуру. Введение охлажденного инсулина является более болезненным.

Использованная шприц-ручка СолоСтар® должна подвергаться уничтожению.

Эксплуатация

Шприц-ручку СолоСтар® необходимо предохранять от пыли и грязи.

Внешнюю сторону шприц-ручки СолоСтар® можно очищать, протирая ее влажной тканью.

Не следует погружать шприц-ручку СолоСтар® в жидкость, промывать и смазывать ее, поскольку этим можно повредить шприц-ручку СолоСтар®.

Шприц-ручка СолоСтар® точно дозирует инсулин и безопасна в работе. Она также требует бережного обращения. Следует избегать ситуаций, при которых может произойти повреждение шприц-ручки СолоСтар®. Если есть подозрения, что используемый экземпляр шприц-ручки СолоСтар® поврежден, следует использовать новую шприц-ручку.

Стадия 1. Контроль инсулина

Необходимо проверить этикетку на шприц-ручке СолоСтар® для того, чтобы убедиться, что он содержит соответствующий инсулин. Для Лантуса® шприц-ручка СолоСтар® — серого цвета с пурпурной кнопкой для введения инъекции. После снятия колпачка шприц-ручки контролируют внешний вид содержащегося в ней инсулина: раствор инсулина должен быть прозрачен, бесцветен, не содержать видимых твердых частиц и по консистенции напоминать воду.

Стадия 2. Подсоединение иглы

Необходимо использовать только иглы, совместимые со шприц-ручкой СолоСтар®.

Для каждой последующей инъекции всегда применяя новую стерильную иглу. После удаления колпачка иглу необходимо осторожно установить на шприц-ручку.

Стадия 3. Выполнение испытания на безопасность

Перед введением каждой инъекции необходимо провести тест на безопасность и убедиться, что шприц-ручка и игла хорошо работают и пузырьки воздуха удалены.

Отмеряют дозу, равную 2 ЕД.

Наружный и внутренний колпачки иглы должны быть сняты.

Располагая шприц-ручку иглой вверх, осторожно постукивают по картриджу с инсулином пальцем таким образом, чтобы все пузырьки воздуха направились по направлению к игле.

Полностью нажимают на кнопку введения инъекции.

Если инсулин появляется на кончике иглы, это означает, что шприц-ручка и игла работают правильно.

Если появления инсулина на кончике иглы не наблюдается, то стадия 3 может быть повторена до тех пор, пока инсулин не появится на кончике иглы.

Стадия 4. Выбор дозы

Доза может быть установлена с точностью до 1 ЕД, от минимальной дозы (1 ЕД) до максимальной (80 ЕД). Если необходимо ввести дозу, превышающую 80 ЕД, следует провести 2 или более инъекций.

Дозировочное окошко должно показывать «0» после завершения испытания на безопасность. После этого может быть установлена необходимая доза.

Стадия 5. Введение дозы

Пациент должен быть проинформирован о технике проведения инъекции медицинским работником.

Иглу необходимо ввести под кожу.

Кнопка введения инъекции должна быть нажата полностью. Она удерживается в этом положении в течение еще 10 с до момента извлечения иглы. Таким образом обеспечивается введение выбранной дозы инсулина полностью.

Стадия 6. Извлечение и выбрасывание иглы

Во всех случаях игла после каждой инъекции должна быть удалена и выброшена. Этим обеспечивается профилактика загрязнения и/или внесения инфекции, попадания воздуха в емкость для инсулина и утечки инсулина. При удалении и выбрасывании иглы должны быть осуществлены специальные меры предосторожности. Необходимо соблюдать рекомендованные меры безопасности для удаления и выбрасывания игл (например тех-

ника надевания колпачка одной ручкой) для того, чтобы уменьшить риск несчастных случаев, связанных с применением иглы, а также предотвращения инфицирования.

После удаления иглы следует закрыть шприц-ручку СолоСтар® колпачком.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Гипогликемия, наиболее часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникать, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем.

Указанные ниже нежелательные эффекты даются по системам органов в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто — $\geq 10\%$; часто — ≥ 1 – $<10\%$; нечасто — $\geq 0,1$ – $<1\%$; редко — $\geq 0,01$ – $<0,1\%$; очень редко — $\leq 0,01\%$

Со стороны метаболизма: очень часто — гипогликемия. Симптомы развития гипогликемии обычно возникают внезапно. Однако часто психоневрологическим нарушениям на фоне нейрогликопении (чувство усталости, необычная утомляемость или слабость, снижение способности к концентрации внимания, сонливость, зрительные расстройства, головная боль, тошнота, спутанность сознания или его потеря, судорожный синдром) обычно предшествуют симптомы адренергической контррегуляции (активации симпатoadреналовой системы в ответ на гипогликемию) — чувство голода, раздражительность, нервное возбуждение или тремор, беспокойство, бледность кожных покровов, холодный пот, тахикардия, выраженное сердцебиение (чем быстрее развивается гипогликемия и чем она тяжелее, тем сильнее выражены симптомы адренергической контррегуляции).

Приступы тяжелой гипогликемии, особенно повторяющиеся, могут приводить к поражению нервной системы. Эпизоды длительной и выражен-

ной гипогликемии могут угрожать жизни пациентов, т.к. при нарастающей гипогликемии возможен даже смертельный исход.

Со стороны иммунной системы: редко — аллергические реакции. Аллергические реакции немедленного типа на инсулин развиваются редко. Подобные реакции на инсулин (включая инсулин гларгин) или вспомогательные вещества могут проявляться развитием генерализованных кожных реакций, ангионевротического отека, бронхоспазма, артериальной гипотензии или шока и могут таким образом представлять угрозу жизни больного. Применение инсулина может вызывать образование антител к нему. Образование антител, перекрестно реагирующих с человеческим инсулином и инсулином гларгином, наблюдается с одинаковой частотой при применении инсулина-изофана и инсулина гларгина. В редких случаях наличие таких антител к инсулину может вызвать необходимость коррекции режима дозирования с целью устранения тенденции к развитию гипо- или гипергликемии.

Со стороны нервной системы: очень редко — дисгевзия (извращение вкуса).

Со стороны органа зрения: редко — нарушения зрения, ретинопатия. Значимые изменения регуляции содержания глюкозы в крови могут вызывать временные нарушения зрения вследствие изменения тургора тканей и показателя преломления хрусталика глаза.

Долгосрочная нормализация содержания глюкозы в крови снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии. Инсулинотерапия, сопровождающаяся резкими колебаниями содержания глюкозы в крови, может сопровождаться временным ухудшением течения диабетической ретинопатии. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получающих лечения фотокоагуляцией,

эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к развитию преходящей потери зрения.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто — липодистрофия (у 1–2% больных). Как и при лечении любыми другими препаратами инсулина, в месте инъекций может развиваться липодистрофия, способная замедлить местную абсорбцию инсулина; нечасто — липоатрофия. Постоянная смена мест инъекций в пределах областей тела, рекомендуемых для п/к введения инсулина, может способствовать уменьшению выраженности этой реакции или предотвратить ее развитие.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: очень редко — миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто — реакции в месте введения (3–4%) (покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление). Большинство незначительных реакций в месте введения инсулинов обычно разрешаются в период времени от нескольких дней до нескольких недель; редко — задержка натрия, отеки (особенно если интенсифицированная инсулинотерапия приводит к улучшению ранее недостаточного метаболического контроля).

Профиль безопасности для пациентов моложе 18 лет в общем подобен таковому для пациентов старше 18 лет. У пациентов моложе 18 лет относительно чаще возникают реакции в месте введения и кожные реакции (сыпь, крапивница).

Данные по безопасности у пациентов моложе 6 лет отсутствуют.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Фармакодинамическое взаимодействие

Пероральные гипогликемические средства, ингибиторы АПФ, дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты и сульфаниламидные противомикробные средства —

могут усилить гипогликемическое действие инсулина и повысить predisposition к развитию гипогликемии. Одновременный прием с инсулином гларгином может потребовать коррекцию дозы инсулина.

ГКС, даназол, diaзоксид, диуретики, глюкогон, изониазид, эстрогены и гестагены (например в гормональных контрацептивах), производные фенотиазина, соматотропин, симпатомиметики (например эпинефрин, салбутамол, тербуталин) и гормоны щитовидной железы, ингибиторы протеаз, атипичные нейролептики (например оланзатин или клоzapин) — могут ослабить гипогликемическое действие инсулина. Одновременный прием с инсулином гларгином может потребовать коррекцию дозы инсулина гларгина.

Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития или алкоголь — возможно как усиление, так и ослабление гипогликемического действия инсулина.

Пентамидин — при сочетании с инсулином может вызывать гипогликемию, которая иногда сменяется гипергликемией.

Препараты симпатолитического действия, такие как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин — могут уменьшаться или отсутствовать признаки адренергической контррегуляции (активация симпатической нервной системы) при развитии гипогликемии.

Фармацевтическое взаимодействие
При смешивании препарата Лантус® СолоСтар® с другими лекарственными веществами, в т.ч. и с другими инсулинами, а также разведении препарата возможно образование осадка или изменение профиля действия препарата во времени.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни больного.

Лечение: эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Может возникнуть необходимость изменения схемы дозирования препарата, режима питания или физической активности.

Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют в/м или п/к введения глюкогона, а также в/в введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). Может потребоваться длительный прием углеводов и наблюдение специалиста, т.к. после видимого клинического улучшения возможен рецидив гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лантус® СолоСтар® не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. В таких случаях рекомендуется в/в введение инсулина короткого действия.

В связи с ограниченным опытом применения препарата Лантус® СолоСтар® не было возможности оценить его эффективность и безопасность при лечении пациентов с нарушением функции печени или со среднетяжелой или тяжелой почечной недостаточностью.

У пациентов с нарушением функции почек потребность в инсулине может уменьшиться в связи с замедлением его элиминации. У пожилых пациентов прогрессирующее ухудшение функции почек может привести к стойкому снижению потребности в инсулине.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью потребность в инсулине может быть понижена в связи со снижением способности к глюконеогенезу и замедлением биотрансформации инсулина.

В случае неэффективного контроля уровня содержания глюкозы в крови, а также при наличии тенденции к развитию гипо- или гипергликемии, прежде чем приступать к коррекции

режима дозирования, следует проверить точность выполнения предписанной схемы лечения, соблюдение указаний в отношении мест введения препарата и правильность техники проведения п/к инъекций с учетом всех влияющих на это факторов.

Гипогликемия

Время развития гипогликемии зависит от профиля действия используемых инсулинов и может таким образом изменяться при смене схемы лечения. Вследствие увеличения времени поступления в организм инсулина длительного действия при использовании препарата Лантус® СолоСтар® следует ожидать меньшей вероятности развития ночной гипогликемии, тогда как в ранние утренние часы эта вероятность развития гипогликемии выше. При возникновении гипогликемии у пациентов, получающих Лантус® СолоСтар®, следует учитывать возможность замедления выхода из состояния гипогликемии в связи с пролонгированным действием инсулина гларгина.

Пациентам, у которых эпизоды гипогликемии могут иметь особое клиническое значение, таким как пациенты с выраженным стенозом коронарных артерий или сосудов головного мозга (риск развития кардиальных и церебральных осложнений гипогликемии), а также пациентам с пролиферативной ретинопатией, особенно если они не получают лечения фотокоагуляцией (риск преходящей потери зрения вслед за гипогликемией), следует соблюдать особую осторожность и интенсифицировать мониторинг уровня глюкозы в крови. Пациенты должны быть предупреждены о состояниях, при которых симптомы-предвестники гипогликемии могут уменьшиться. У пациентов отдельных групп риска симптомы гипогликемии могут изменяться, становиться менее выраженными или отсутствовать. К ним относятся:

- пациенты, у которых заметно улучшилась регуляция содержания глюкозы в крови;
- пациенты, у которых гипогликемия развивается постепенно;
- пациенты пожилого возраста;
- пациенты, переведенные с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин;
- пациенты с нейропатией;
- пациенты с длительным анамнезом сахарного диабета;
- пациенты, страдающие психическими расстройствами;
- пациенты, получающие сопутствующее лечение другими лекарственными препаратами (см. «Взаимодействие»).

Такие ситуации могут приводить к развитию тяжелой гипогликемии (с возможной потерей сознания) до того, как пациент осознает, что у него развивается гипогликемия.

В случае, если отмечаются нормальные или сниженные показатели гликозилированного гемоглобина, необходимо учитывать возможность развития повторяющихся нераспознанных эпизодов гипогликемии (особенно в ночное время).

Соблюдение пациентами схемы дозирования и режима питания, правильное введение инсулина и знание симптомов-предвестников гипогликемии способствуют существенному снижению риска развития гипогликемии.

Факторы, повышающие склонность к гипогликемии, при наличии которых требуется особенно тщательное наблюдение и может быть необходима коррекция дозы инсулина:

- смена места введения инсулина;
- повышение чувствительности к инсулину (например при устранении стрессовых факторов);
- непривычная, повышенная или длительная физическая активность;
- интеркуррентные заболевания, сопровождающиеся рвотой, диареей;
- нарушение диеты и режима питания;

- пропущенный прием пищи;
- потребление алкоголя;
- некоторые некомпенсированные эндокринные нарушения (например гипотиреоз, недостаточность аденогипофиза или коры надпочечников);
- сопутствующее лечение некоторыми другими ЛС.

Интеркуррентные заболевания

При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль уровня глюкозы в крови. Во многих случаях показано проведение анализа на наличие кетоновых тел в моче, также часто требуется коррекция режима дозирования инсулина. Потребность в инсулине нередко возрастает. Больные сахарным диабетом типа 1 должны продолжать регулярное потребление по крайней мере небольшого количества углеводов, даже если они способны потреблять пищу лишь в малых объемах или вообще не могут есть или у них имеется рвота и т.п., и они никогда не должны совсем прекращать введение инсулина.

При хранении препарата Лантус® СолоСтар® в холодильнике необходимо следить за тем, чтобы контейнеры непосредственно не соприкасались с морозильным отсеком или замороженными упаковками.

Перед первым использованием шприц-ручку Лантус® СолоСтар® необходимо выдерживать при комнатной температуре 1–2 ч.

Используемые одноразовые шприц-ручки СолоСтар® следует хранить при температуре не выше 25°C, защищать от воздействия света. Предварительно заполненную шприц-ручку СолоСтар® не охлаждать. Срок годности препарата в одноразовой шприц-ручке СолоСтар® после первого использования — 4 нед. Рекомендуется отмечать на этикетке дату первого введения препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл. По 3 мл препарата в картридже из прозрач-

ного, бесцветного стекла (типа 1). Картридж закупорен с одной стороны бромбутиловой пробкой и обжат алюминиевым колпачком, с другой стороны — бромбутиловым плунжером.

Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку СолоСтар®. По 5 шприц-ручек СолоСтар® помещают в картонную пачку, снабженную картонным фиксатором.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЛЕВЕМИР® ПЕНФИЛЛ®
(LEVEMIR® PENFILL®)

Инсулин детемир* 289

Novo Nordisk (Дания)



р-р для п/к введ. 100 ЕД/мл,
картр. 3 мл, бл. 5, пач. картон. 1
Левемир® Пенфилл®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для подкожного

введения. 1 мл
активное вещество:

инсулин детемир 100 ЕД
(14,2 мг)

(1 картридж содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД)

(1 ЕД содержит 0,142 мг бессолевого инсулина детемир, что соот-

ветствует одной единице человеческого инсулина (МЕ).

вспомогательные вещества: глицерол — 16 мг; фенол — 1,8 мг; метакрезол — 2,06 мг; цинка ацетат — 65,4 мкг; натрия гидрофосфата дигидрат — 0,89 мг; натрия хлорид — 1,17 мг; кислота хлористоводородная или натрия гидроксид — q.s.; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный, бесцветный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Левемир® Пенфилл® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Является растворимым базальным аналогом человеческого инсулина пролонгированного действия с плоским профилем действия. Профиль действия препарата Левемир® Пенфилл® значительно менее вариабелен по сравнению с изофан-инсулином и инсулином гларгин. Пролонгированное действие препарата Левемир® Пенфилл® обусловлено выраженной самоассоциацией молекул инсулина детемир в месте инъекции и связыванием молекул препарата с альбумином посредством соединения с боковой жирнокислотной цепью. Инсулин детемир по сравнению с изофан-инсулином к периферическим тканям-мишеням поступает медленнее. Эти комбинированные механизмы замедленного распределения обеспечивают более воспроиз-

водимый профиль абсорбции и действия препарата Левемир® Пенфилл® по сравнению с изофан-инсулином.

Для доз 0,2–0,4 ЕД/кг 50% от максимального эффекта препарата наступает в интервале от 3–4 до 14 ч после введения. Продолжительность действия составляет до 24 ч, в зависимости от дозы, что обеспечивает возможность однократного и двукратного ежедневного введения. При двукратном введении C_{∞} препарата достигается после введения 2–3 доз препарата.

После п/к введения наблюдался фармакодинамический ответ, пропорциональный введенной дозе (максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект).

В длительных исследованиях были продемонстрированы низкие показатели вариабельности концентрации глюкозы плазмы натошак день ото дня при лечении пациентов препаратом Левемир® Пенфилл® в отличие от изофан-инсулина.

В длительных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом типа 2, получавших терапию базальным инсулином в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, было продемонстрировано, что гликемический контроль (по показателю гликозилированного гемоглобина — HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® Пенфилл® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином и инсулином гларгин с низким приростом массы тела (см. табл. 1).

Таблица 1

Изменение массы тела при инсулинотерапии

Длительность исследования, нед	Изменение массы тела, кг			
	Инсулин детемир 1 раз в сутки	Инсулин детемир 2 раза в сутки	Инсулин-изофан	Инсулин гларгин
20	+0,7	—	+1,6	—
26	—	+1,2	+2,8	—
52	+2,3	+3,7	—	+4

В исследованиях применение комбинированной терапии препаратом Левемир® Пенфилл® и пероральными гипогликемическими препаратами привело к снижению риска развития легкой ночной гипогликемии на 61–65% в сравнении с применением изофан-инсулина.

Было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование с участием пациентов с сахарным диабетом типа 2, не достигших целевых показателей гликемии на фоне терапии пероральными гипогликемическими препаратами. Исследование началось с 12-недельного подготовительного периода, во время которого пациенты получали комбинированную терапию лираглутидом в сочетании с метформином, и на фоне которой 61% пациентов достиг показателя $HbA_{1c} < 7\%$. 39% пациентов, не достигших целевых значений гликемии на фоне проведенной комбинированной терапии лираглутидом с метформином, были рандомизи-

рованы в 2 терапевтические группы для получения дальнейшего лечения. Пациентам одной из терапевтических групп дополнительно к терапии лираглутидом с метформином был назначен препарат Левемир® Пенфилл® в ежедневной однократной дозе; пациенты другой продолжали получать лираглутид в комбинации с метформином в течение последующих 52 нед. На протяжении этого периода терапевтическая группа, получавшая дополнительно к терапии лираглутидом с метформином ежедневную однократную инъекцию препарата Левемир® Пенфилл®, продемонстрировала дальнейшее снижение показателя HbA_{1c} с исходных 7,6% до уровня 7,1% в конце 52-недельного периода, при отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии. При добавлении дозы препарата Левемир® Пенфилл® к терапии лираглутидом сохранялось преимущество последнего в отношении статистически значимого уменьшения массы тела у пациентов (см. табл. 2).

Таблица 2

Данные клинических исследований — терапия препаратом Левемир® Пенфилл®, назначенная дополнительно к комбинированной схеме лечения лираглутидом с метформином

Показатели	Недели лечения	Пациенты, рандомизированные для получения терапии препаратом Левемир® Пенфилл® в дополнение к терапии лираглутид+метформин, N=160	Пациенты, рандомизированные для получения терапии лираглутид+метформин, N=149	Коэффициент достоверности изменений (p-value)
Среднее изменение значения показателя HbA_{1c} по сравнению с исходной точкой испытания, %	0–26	-0,51	+0,02	<0,0001
	0–52	-0,5	0,01	<0,0001
Соотношение пациентов, достигших целевого значения показателя $HbA_{1c} < 7\%$, %	0–26	43,1	16,8	<0,0001
	0–52	51,9	21,5	<0,0001
Изменение массы тела пациентов по сравнению с показателями в исходной точке испытания, кг	0–26	-0,16	-0,95	0,0283
	0–52	-0,05	-1,02	0,0416
Эпизоды легкой гипогликемии (на количество пациенто-лет экспозиции испытуемого препарата)	0–26	0,286	0,029	0,0037
	0–52	0,228	0,034	0,0011

Л

В долгосрочных исследованиях (>6 мес) с участием пациентов с сахарным диабетом типа 1 показатель концентрации глюкозы в плазме крови натошак был лучше на фоне лечения препаратом Левемир® Пенфилл® по сравнению с применением изофан-инсулина в базис-болюсной терапии. Гликемический контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® Пенфилл® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином, но с более низким риском развития ночной гипогликемии и отсутствием увеличения массы тела на фоне применения препарата Левемир® Пенфилл®.

Результаты клинических исследований по оценке базис-болюсного режима инсулинотерапии свидетельствуют о сопоставимой частоте развития гипогликемий в целом на фоне терапии препаратом Левемир® Пенфилл® и изофан-инсулином. Анализ развития ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом типа 1 продемонстрировал значительно более низкую частоту развития легких ночных гипогликемий на фоне применения препарата Левемир® Пенфилл® (когда пациент самостоятельно может устранить состояние гипогликемии и гипогликемия подтверждена результатом измерения концентрации глюкозы в капиллярной крови — менее 2,8 ммоль/л или глюкозы в плазме крови — менее 3,1 ммоль/л), по сравнению с таковой при применении изофан-инсулина; при этом между двумя исследуемыми препаратами не выявлено различий по частоте наступления эпизодов легких ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Профиль ночной гликемии является более плоским и ровным у препарата Левемир® Пенфилл® по сравнению с изофан-инсулином, что отражается в более низком риске развития ночной гипогликемии. При применении препарата Левемир® Пенфилл® наблюдалась выработка антител. Однако этот

факт никак не влияет на гликемический контроль.

Беременность

В ходе рандомизированного контролируемого клинического исследования, включающего 310 беременных женщин с сахарным диабетом типа 1, проводилась оценка эффективности и безопасности препарата Левемир® Пенфилл® в базис-болюсном режиме терапии (152 пациентки), по сравнению с изофан-инсулином, в комбинации с инсулином аспарт (158 пациенток), применяемым в качестве прандиального инсулина.

Результаты исследования показали, что у пациенток, получавших препарат Левемир® Пенфилл®, отмечено сходное по сравнению с группой, получающей изофан-инсулин, снижение показателя HbA_{1c} на 36-й нед беременности. Группа пациенток, получавших терапию препаратом Левемир® Пенфилл®, и группа, получавшая терапию изофан-инсулином, на протяжении всего периода беременности демонстрировали сходство по общему профилю HbA_{1c} .

Целевой уровень $HbA_{1c} < 6\%$ на 24-й и 36-й нед беременности был достигнут у 41% пациенток в группе терапии препаратом Левемир® Пенфилл® и у 32% пациенток в группе терапии изофан-инсулином.

Концентрация глюкозы натошак на сроках беременности 24 и 36 нед был статистически значимо ниже в той группе женщин, которая принимала препарат Левемир® Пенфилл®, по сравнению с группой, получавшей терапию изофан-инсулином. В течение всего периода беременности не было выявлено статистически значимых различий между пациентками, получавшими препарат Левемир® Пенфилл® и изофан-инсулин, по частоте развития эпизодов гипогликемий.

Обе группы беременных женщин, получавшие лечение препаратом Левемир® Пенфилл® и изофан-инсулином, продемонстрировали аналогич-

ные результаты по частоте наступления у них нежелательных явлений в течение всего периода беременности; однако выявлено, что в количественном отношении частота наступления серьезных нежелательных явлений у пациенток в течение всего срока беременности (61 (40%) против 49 (31%)), у детей в течение периода внутриутробного развития и после рождения (36 (24%) против 32 (20%)) была выше в группе лечения препаратом Левемир® Пенфилл® по сравнению с группой терапии изофан-инсулином.

Количество живорожденных детей от матерей, которые забеременели уже после того, как были рандомизированы в терапевтические группы для получения лечения одним из испытуемых препаратов, составило 50 (83%) в группе лечения препаратом Левемир® Пенфилл® и 55 (89%) — в группе лечения изофан-инсулином. Количество детей, родившихся с врожденными пороками развития, составило 4 (5%) в группе лечения препаратом Левемир® Пенфилл® и 3 (2%) — в группе лечения изофан-инсулином.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Левемир® Пенфилл® у детей была изучена в ходе 2 контролируемых клинических исследований продолжительностью 12 мес с участием подростков и детей в возрасте старше двух лет, страдающих сахарным диабетом типа 1 (всего 694 пациента); одно из этих исследований включало в общей сложности 82 ребенка с сахарным диабетом типа 1 в возрастной категории от 2 до 5 лет. Результаты этих исследований продемонстрировали, что гликемический контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® Пенфилл® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином при их назначении в базис-болюсной терапии. Кроме того, отмечен более низкий риск развития ночной гипогликемии (на основании значений концентрации

глюкозы в плазме, измеренных пациентами самостоятельно) и отсутствие прироста массы тела (стандартное отклонение для массы тела, скорректированной в соответствии с полом и возрастом пациента) на фоне лечения препаратом Левемир® Пенфилл® по сравнению с применением изофан-инсулина. Одно из клинических исследований было продлено еще на 12 мес (в общей сложности получены клинические данные за 24 мес) с целью получения более полной базы данных для проведения оценки образования у пациентов антител на фоне длительного лечения препаратом Левемир® Пенфилл®.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что в течение первого года лечения на фоне приема препарата Левемир® Пенфилл® произошло увеличение уровня антител к инсулину детемир; однако к концу 2-го года лечения уровень образования антител к препарату Левемир® Пенфилл® снизился у пациентов до уровня, незначительно превышающего исходный на момент начала терапии препаратом Левемир® Пенфилл®. Таким образом, доказано, что образование антител у больных сахарным диабетом на фоне лечения препаратом Левемир® Пенфилл® не оказывает отрицательного влияния на уровень гликемического контроля и дозу инсулина детемир.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция*
 C_{max} в плазме крови достигается через 6–8 ч после введения.

При двукратном ежедневном режиме введения C_{ss} препарата в плазме крови достигается после 2–3 введений.

Внутрииндивидуальная вариабельность всасывания ниже у препарата Левемир® Пенфилл® по сравнению с другими препаратами базального инсулина.

Клинически значимых межполовых различий в фармакокинетике препа-

рата Левемир® Пенфилл® выявлено не было.

Распределение

Средний V_d препарата Левемир® Пенфилл® (приблизительно 0,1 л/кг) указывает на то, что высокая доля инсулина детемир циркулирует в крови.

Метаболизм

Инактивация препарата Левемир® Пенфилл® сходна с таковой у препаратов человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.

Результаты исследований связывания белков *in vitro* и *in vivo* показывают отсутствие клинически значимых взаимодействий между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.

Выведение

Терминальный $T_{1/2}$ после п/к инъекции определяется степенью всасывания из подкожной ткани и составляет 5–7 ч в зависимости от дозы.

Линейность

При п/к введении концентрации в плазме крови были пропорциональны введенной дозе (C_{max} , степень всасывания).

Не выявлено фармакокинетическое или фармакодинамическое взаимодействие между лираглутидом и препаратом Левемир® Пенфилл®, в равновесном состоянии, при одновременном введении пациентам с сахарным диабетом типа 2 препарата Левемир® Пенфилл® в однократной дозе 0,5 ЕД/кг и лираглутида в дозе 1,8 мг. *Особые группы пациентов*

Фармакокинетические свойства препарата Левемир® Пенфилл® были исследованы у детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет) и сравнены с фармакокинетическими свойствами у взрослых с сахарным диабетом типа 1. Различий не выявлено.

Клинически значимых различий в фармакокинетике препарата Левемир® Пенфилл® между пожилыми и молодыми пациентами или между па-

циентами с нарушениями функции почек и печени и здоровыми пациентами не выявлено.

Данные доклинических исследований по безопасности

Исследования *in vitro*, в человеческой клеточной линии, включая исследования по связыванию с рецепторами инсулина и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста), показали, что инсулин детемир имеет низкое сродство к обоим рецепторам и мало влияет на рост клеток по сравнению с человеческим инсулином. Доклинические данные, основанные на обычных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсического влияния на репродуктивную функцию, не выявили какой-либо опасности для человека.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 2 лет (клинические исследования у данной группы пациентов не проводились).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. При применении препарата Левемир® Пенфилл® во время беременности необходимо учитывать, насколько преимущественно его применения перевешивают возможный риск.

Одно из рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин с сахарным диабетом типа 1, в ходе которого изучались эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратом Левемир® Пенфилл® с инсулином аспарт (152 беременных) по сравнению с терапией изофан-инсулином в сочетании с инсулином аспарт (158 беременных), не

выявило различий в общем профиле безопасности во время беременности, в исходах беременности или влиянии на здоровье плода и новорожденного (см. «Фармакодинамика», «Фармакокинетика»).

Дополнительные данные по эффективности и безопасности лечения препаратом Левемир® Пенфилл®, полученные приблизительно от 300 беременных женщин в период постмаркетингового применения, свидетельствуют об отсутствии нежелательных побочных эффектов инсулина детемир, приводящих к возникновению врожденных пороков развития и мальформативной или фето/неонатальной токсичности.

Исследования репродуктивной функции у животных не выявили токсического действия препарата на репродуктивную систему (см. «Фармакодинамика», «Фармакокинетика»).

В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин с сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

Неизвестно, выделяется ли инсулин детемир с грудным молоком. Предполагается, что инсулин детемир не влияет на метаболические реакции в организме новорожденных/младенцев в период грудного вскармливания, поскольку он относится к группе пептидов, которые легко расщепляются в пищеварительном тракте на аминокислоты и усваиваются организмом.

У кормящих женщин может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к.

Доза препарата Левемир® Пенфилл® должна подбираться индивидуально

в каждом конкретном случае, на основании потребностей пациента. На основании результатов исследований, ниже представлены рекомендации по титрованию доз (см. табл. 3).

Таблица 3

Средние значения глюкозы плазмы, измеренные самостоятельно перед завтраком	Коррекция дозы препарата Левемир® Пенфилл®, ЕД
>10,0 ммоль/л (180 мг/дл)	+8
9,1–10,0 ммоль/л (163–180 мг/дл)	+6
8,1–9,0 ммоль/л (145–162 мг/дл)	+4
7,1–8,0 ммоль/л (127–144 мг/дл)	+2
6,1–7,0 ммоль/л (109–126 мг/дл)	+2
4,1–6,0 ммоль/л	Без изменения (целевое значение)
Если любое единичное значение глюкозы плазмы:	
3,1–4,0 ммоль/л (56–72 мг/дл)	-2
<3,1 ммоль/л (<56 мг/дл)	-4

Если препарат Левемир® Пенфилл® используется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день, исходя из потребности пациента. Доза препарата Левемир® Пенфилл® определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля уровня гликемии, могут вводить вечернюю дозу либо во время ужина, либо перед сном. Коррекция дозы может быть необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Лекарственный препарат Левемир® Пенфилл® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с болюсным инсулином. Его также можно применять в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, а также дополнительно

к существующей терапии лираглутидом.

В комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами или в добавление к лираглутиду рекомендуется применять Левемир® Пенфилл® 1 раз в день, начиная с дозы 10 ЕД или 0,1–0,2 ЕД/кг. Лекарственный препарат Левемир® Пенфилл® можно вводить в любое удобное для пациента время в течение суток, однако определив время ежедневной инъекции, следует придерживаться установленного режима инъекций.

Левемир® Пенфилл® предназначен только для п/к введения. Левемир® Пенфилл® не следует вводить в/в, т.к. это может привести к тяжелой гипогликемии. Также следует избегать в/м введения препарата. Левемир® Пенфилл® не предназначен для использования в инсулиновых насосах.

Левемир® Пенфилл® вводится п/к в область бедра, передней брюшной стенки, плеча, дельтовидную или ягодичную область. Места инъекций следует регулярно менять даже при введении в одну и ту же область для уменьшения риска развития липодистрофии. Как и при использовании других препаратов инсулина, длительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

Особые группы пациентов

Как и при применении других препаратов инсулина, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детем индивидуально.

Дети и подростки. Эффективность и безопасность применения Левемир® Пенфилл® у подростков и детей старше 2 лет подтверждена в ходе клинических исследований длительностью до 12 мес.

Перевод с других препаратов инсулина. Перевод с препаратов инсулина средней продолжительности действия и пролонгированных препаратов инсулина на препарат Левемир® Пенфилл® может потребовать коррекцию дозы и времени введения.

Как и при применении других препаратов инсулина, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата.

Возможно потребуется коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат Левемир®, в основном развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Доля пациентов, получающих лечение и у которых ожидается развитие побочных реакций, оценивается как 12%.

Наиболее частой побочной реакцией, которая развивается во время лечения препаратом Левемир®, является гипогликемия (см. раздел ниже).

Из клинических исследований известно, что тяжелые гипогликемии, требующие вмешательства третьих лиц, развиваются приблизительно у 6% пациентов, получающих Левемир®.

Реакции в местах введения могут наблюдаться чаще при лечении препаратом Левемир®, нежели при введении препаратов человеческого инсулина. Эти реакции включают боль, покраснение, крапивницу, воспаление, кровоподтеки, припухлость и зуд в месте инъекции. Большинство реакций в местах введения незначительны и носят транзиторный характер, т.е. обычно исчезают при продолжении лечения в течение от нескольких дней до нескольких недель.

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции и отеки. Эти симптомы обычно носят транзиторный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию острой болевой нейропатии, которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулино-терапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Перечень побочных реакций представлен в таблице.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических испытаний, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных) (см. табл. 4).

Таблица 4

Со стороны иммунной системы	Нечасто - аллергические реакции, потенциально аллергические реакции, крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже*
	Очень редко - анафилактические реакции*
Со стороны обмена веществ и питания	Очень часто - гипогликемия
Со стороны нервной системы	Редко - периферическая нейропатия (острая болевая нейропатия)
Со стороны органа зрения	Нечасто - нарушения рефракции
	Нечасто - диабетическая ретинопатия

Со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто - липидодистрофия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто - реакции в местах введения
	Нечасто - отеки

* см. Описание отдельных побочных реакций.

Описание отдельных побочных реакций
Аллергические реакции, потенциально аллергические реакции, крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже. При использовании препарата Левемир® в базис-болюсном режиме терапии отмечено нечастое развитие аллергических реакций, потенциально аллергических реакций, крапивницы, кожной сыпи и высыпаний на коже. Однако данные, полученные в ходе 3 клинических испытаний, показали частое наступление побочных реакций при применении препарата Левемир® в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (2,2% аллергических реакций и потенциально аллергических реакций).
Анафилактические реакции. Реакции генерализованной гиперчувствительности (в т.ч. генерализованная кожная сыпь, зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение АД) встречаются очень редко, но являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия. Гипогликемия является наиболее часто встречающейся побочной реакцией. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функций головного мозга или даже смерти. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они включают холодный пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, не-

обычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту, учащенное сердцебиение.

Липодистрофия. Липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия, липоатрофия) может развиваться в месте инъекции. Соблюдение правил смены места инъекции в пределах одной области может помочь уменьшить риск развития этой побочной реакции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеется ряд ЛС, которые влияют на потребность в инсулине.

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теofilлин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, ГКС, йодсодержащие тиреоидные гормоны, соматотропин, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, БКК, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин. Октреотид/ланреотид может как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии и задерживать восстановление после гипогликемии.

Алкоголь может усиливать и пролонгировать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость. Некоторые ЛС, например содержащие тиоловую или сульфитную группы, при добавлении к препарату Левемир® Пенфилл® мо-

гут вызывать разрушение инсулина детемир. Левемир® Пенфилл® не следует добавлять в инфузионные растворы. Этот препарат нельзя смешивать с другими ЛС.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА. Не следует использовать Левемир® Пенфилл®:

- в случае наличия аллергии (гиперчувствительность) к инсулину детемир или любому из компонентов препарата;
- если у пациента начинается гипогликемия (низкий уровень сахара в крови);
- в инсулиновых насосах;
- если картридж или устройство для введения инсулина роняли, если он поврежден или раздавлен;
- если были нарушены условия хранения препарата или он был заморожен;
- если инсулин перестал быть прозрачным и бесцветным.

Перед использованием Левемир® Пенфилл® необходимо:

- проверить этикетку, чтобы убедиться, что пациент использует нужный тип инсулина;
- всегда проверять картридж, в т.ч. и резиновый поршень. Не использовать картридж, если он имеет видимые повреждения или ширина видимой части резинового поршня больше ширины белой кодовой полоски. Следует вернуть такой картридж поставщику. Необходимо обратиться к инструкции по использованию устройства для введения инсулина за дальнейшими указаниями;
- всегда использовать новую иглу для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение;
- Левемир® Пенфилл® и иглы предназначены только для индивидуального использования.

Способ введения

Левемир® Пенфилл® предназначен только для п/к введения. Никогда не вводить его в/в или в/м. Каждый раз ме-

нять место инъекции в пределах анатомической области. Это поможет уменьшить риск образования уплотнений и изъязвлений в месте введения. Лучше всего вводить препарат в переднюю поверхность бедра, переднюю брюшную стенку, плечо. Регулярно измерять уровень глюкозы в крови.

Как вводить этот инсулин

- инсулин следует вводить п/к. Использовать технику инъекции, рекомендованную врачом, или следовать инструкциям по введению инсулина, приведенным в руководстве к устройству для введения инсулина;

- удерживать иглу под кожей не менее 6 с. Держать пусковую кнопку нажатой, пока игла не будет извлечена из-под кожи. Это обеспечит введение полной дозы препарата и предотвратит попадание крови в иглу или картридж с инсулином;

- после каждой инъекции обязательно снимать и выбрасывать иглу. В противном случае возможно вытекание жидкости из картриджа, что может привести к неправильной дозировке инсулина;

Не заправлять картридж инсулином повторно.

Картриджи Левемир® Пенфилл® разработаны для использования с инъекционными системами для введения инсулина компании Ново Нордиск и иглами НовоФайн® или НовоТвист®. Если одновременно для лечения используются препарат Левемир® Пенфилл® и другой инсулин в картридже Пенфилл®, необходимо использовать две инъекционные системы для введения инсулина, по одной для каждого типа инсулина.

В качестве меры предосторожности всегда необходимо носить с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения используемой системы Левемир® Пенфилл®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Определенной дозы, обуславливающей передозировку

инсулина, не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая доза для конкретного пациента.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу, сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 до 1 мг глюкагона в/м или п/к (может вводить обученный человек) либо в/в раствор декстрозы (глюкозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в вводить декстрозу в случае, если через 10–15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пищу, богатую углеводами, для профилактики рецидива гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Левемир® Пенфилл® является растворимым базальным аналогом инсулина, обладающим пролонгированным действием (до 24 ч).

В отличие от других препаратов инсулина, базис-болюсная терапия препаратом Левемир® Пенфилл® не приводит к увеличению массы тела.

Лечение лекарственным препаратом Левемир® Пенфилл® обеспечивает меньшее увеличение массы тела по сравнению с применением изофан-инсулина и инсулина гларгин.

Меньший по сравнению с изофан-инсулином риск ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить титрацию дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови в базис-болюсной терапии.

По сравнению с другими инсулинами, в частности изофан-инсулином, меньший риск наступления эпизодов

легкой ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить подбор дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови при проведении лечения препаратом Левемир® Пенфилл® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами.

Левемир® Пенфилл® обеспечивает лучший гликемический контроль (на основании измерения концентрации глюкозы плазмы натощак) по сравнению с применением изофан-инсулина. Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете типа 1, может приводить к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащенное мочеотделение, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При сахарном диабете типа 1 без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.

Гипогликемия может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине, при пропуске приема пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке.

После компенсации углеводного обмена, например при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы. Обычные сим-

томы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине.

Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушениях функции надпочечников, гипопиза или щитовидной железы.

Перевод больного с других препаратов инсулина. Перевод больного на новый тип или препарат инсулина другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При изменении концентрации, производителя, типа, вида (человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода его производства может потребоваться коррекция дозы. Пациенты, переходящие на лечение препаратом Левемир® Пенфилл® с другого типа инсулина, могут нуждаться в изменении дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. Коррекция дозы может быть осуществлена при введении первой дозы или в течение первых нескольких недель или месяцев.

Реакции в местах введения. Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в местах введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомами, припухлостью и зудом. Регулярная смена мест инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы либо предотвратить развитие реакции. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях реакции в местах введения требуют прекращения лечения.

Одновременное применение препаратов группы тиазolidионидов и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной

недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Влияние на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами. Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться из-за гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например при управлении автомобилем или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при вождении автомобиля и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления автомобилем или выполнения подобных работ.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл.* В картриджах из стекла 1 гидролитического класса, укупоренных дисками из бромбутиловой резины с одной стороны и поршнями из бромбутиловой резины с другой, по 3 мл; в блистерах из

ПВХ/фольги алюминиевой по 5 картриджей; в пачке картонной 1 блистер.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

**ЛЕВЕМИР® ФЛЕКСПЕН®
(LEVEMIR® FLEXPEN®)**

Инсулин детемир 289*

Novo Nordisk (Дания)



*р-р для п/к введ. 100 ЕД/мл,
шпр.-ручк. ФлексПен® 3 мл,
пач. картон. 5*

Левемир® ФлексПен®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для подкожного

введения. 1 мл
активное вещество:

инсулин детемир 100 ЕД

вспомогательные вещества: глицерол; фенол; метакрезол; цинка ацетат; натрия гидрофосфата дигидрат; натрия хлорид; кислота хлористоводородная или натрия гидроксид; вода для инъекций

1 шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД 1 ЕД содержит 0,142 мг бесслезового инсулина детемира, что соответствует 1 ЕД человеческого инсулина (МЕ)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный, бесцветный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Левемир® ФлексПен® производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Является растворимым аналогом базального человеческого инсулина пролонгированного действия с плоским профилем действия.

Профиль действия препарата Левемир® ФлексПен® значительно менее вариабелен по сравнению с изофан-инсулином и инсулином гларгин. Пролонгированное действие препарата Левемир® ФлексПен® обусловлено выраженной самоассоциацией молекул инсулина детемир в месте инъекции и связыванием молекул препарата с альбумином посредством соединения с боковой жирнокислотной цепью. Инсулин детемир по сравнению с изофан-инсулином к периферическим тканям-мишеням поступает медленнее. Эти комбинированные механизмы замедленного распределения обеспечивают более воспроизводимый профиль абсорбции и действия препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с изофан-инсулином.

Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулинрецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза).

Для доз 0,2–0,4 ЕД/кг 50% от максимального эффекта препарата наступает в интервале от 3–4 до 14 ч после введения. Продолжительность действия составляет до 24 ч, в зависимости от дозы, что обеспечивает возможность однократного и двукратного ежедневного введения. При двукратном введении C_{ss} препарата достигается после введения 2–3 доз препарата.

После п/к введения наблюдался фармакодинамический ответ, пропорциональный введенной дозе (максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект).

В длительных исследованиях были продемонстрированы низкие показатели вариабельности концентрации глюкозы плазмы натошак день ото дня при лечении пациентов препаратом Левемир® ФлексПен® в отличие от изофан-инсулина.

В длительных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом типа 2, получавших терапию базальным инсулином в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, было продемонстрировано, что гликемический контроль (по показателю гликозилированного гемоглобина — HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином и инсулином гларгин, при этом наблюдался низкий прирост массы тела (см. табл. 1).

Таблица 1

Изменение массы тела при инсулинотерапии

Длительность исследования, нед	Изменение массы тела, кг			
	Инсулин детемир 1 раз в сутки	Инсулин детемир 2 раза в сутки	Инсулин-изофан	Инсулин гларгин
20	+0,7	—	+1,6	—
26	—	+1,2	+2,8	—
52	+2,3	+3,7	—	+4

В исследованиях применение комбинированной терапии препаратом Левемир® ФлексПен® и пероральными гипогликемическими препаратами привело к снижению риска развития легкой ночной гипогликемии на 61–65% в сравнении с применением изофан-инсулина.

Было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование с

участием пациентов с сахарным диабетом типа 2, не достигших целевых показателей гликемии на фоне терапии пероральными гипогликемическими препаратами. Исследование началось с 12-недельного подготовительного периода, во время которого пациенты получали комбинированную терапию лираглутидом в сочетании с метформином, и на фоне которой 61% пациентов достигли показателя $HbA_{1c} < 7\%$. 39% пациентов, не достигших целевых значений гликемии на фоне проведенной комбинированной терапии лираглутидом с метформином, были рандомизированы в 2 терапевтические группы для получения дальнейшего лечения. Пациентам одной из терапевтических групп дополнительно к терапии лираглутидом с метформином был назначен препарат Левемир® ФлексПен® в ежедневной однократной дозе; пациенты другой продолжали получать лираглутид в комбинации с метформином в течение последующих 52 нед. На протяжении этого периода терапевтическая группа, получавшая дополнительно к терапии лираглутидом с метформином ежедневную однократную инъекцию препарата Левемир® ФлексПен®, продемонстрировала дальнейшее снижение показателя HbA_{1c} с исходных 7,6% до уровня 7,1% в конце 52-недельного периода, при отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии. При добавлении дозы препарата Левемир® ФлексПен® к терапии лираглутидом сохранялось преимущество последнего в отношении статистически значимого уменьшения массы тела у пациентов (см. табл. 2).

В долгосрочных исследованиях (≥ 6 мес) с участием пациентов с сахарным диабетом типа 1 показатель концентрации глюкозы в плазме крови натощак был лучше на фоне лечения препаратом Левемир® ФлексПен® по сравнению с применением изофан-инсулина в базис-болюсной терапии. Гликемиче-

ский контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином, с более низким риском развития ночной гипогликемии и отсутствием увеличения массы тела на фоне применения препарата Левемир® ФлексПен®.

Результаты клинических исследований по оценке базис-болюсного режима инсулинотерапии, свидетельствуют о сопоставимой частоте развития гипогликемий в целом на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® и изофан-инсулином. Анализ развития ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом типа 1 продемонстрировал значительно более низкую частоту развития легких ночных гипогликемий на фоне применения препарата Левемир® ФлексПен® (когда пациент самостоятельно может устранить состояние гипогликемии, и гипогликемия подтверждена результатом измерения концентрации глюкозы в капиллярной крови — менее 2,8 ммоль/л или глюкозы в плазме крови — менее 3,1 ммоль/л), по сравнению с таковой при применении изофан-инсулина; при этом между двумя исследуемыми препаратами не выявлено различий по частоте наступления эпизодов легких ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Профиль ночной гликемии является более плоским и ровным у препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с изофан-инсулином, что отражается в более низком риске развития ночной гипогликемии.

При применении препарата Левемир® ФлексПен® наблюдалась выработка антител. Однако этот факт никак не влияет на гликемический контроль.

Беременность

В ходе рандомизированного контролируемого клинического исследования, включающего 310 беременных женщин с сахарным диабетом типа 1,

Таблица 2

Данные клинических исследований — терапия препаратом Левемир® ФлексПен®, назначенная дополнительно к комбинированной схеме лечения лираглутидом с метформином

Показатели	Недели лечения	Пациенты, рандомизированные для получения терапии препаратом Левемир® ФлексПен® в дополнение к терапии лираглутид+метформин, N=160	Пациенты, рандомизированные для получения терапии лираглутид+метформин, N=149	Коэффициент достоверности изменений (p-value)
Среднее изменение значения показателя HbA _{1c} по сравнению с исходной точкой испытания, %	0–26	-0,51	+0,02	<0,0001
	0–52	-0,5	0,01	<0,0001
Соотношение пациентов, достигших целевого значения показателя HbA _{1c} <7%, %	0–26	43,1	16,8	<0,0001
	0–52	51,9	21,5	<0,0001
Изменение массы тела пациентов по сравнению с показателями в исходной точке испытания, кг	0–26	-0,16	-0,95	0,0283
	0–52	-0,05	-1,02	0,0416
Эпизоды легкой гипогликемии (на количество пациенто-лет экспозиции испытуемого препарата)	0–26	0,286	0,029	0,0037
	0–52	0,228	0,034	0,0011

проводилась оценка эффективности и безопасности препарата Левемир® ФлексПен® в базис-болюсном режиме терапии (152 пациентки), по сравнению с изофан-инсулином, в комбинации с инсулином аспарт (158 пациенток), применяемым в качестве прандиального инсулина.

Результаты исследования показали, что у пациенток, получавших препарат Левемир® ФлексПен®, отмечено схожее по сравнению с группой, получающей изофан-инсулин, снижение показателя HbA_{1c} на 36-й нед беременности. Группа пациенток, получавших терапию препаратом Левемир® ФлексПен®, и группа, получавшая терапию изофан-инсулином, на протяжении всего периода беременности демонстрировали сходство по общему профилю HbA_{1c}.

Целевой уровень HbA_{1c} <6% на 24-й и 36-й нед беременности был достигнут у 41% пациенток в группе терапии препаратом Левемир® ФлексПен® и у 32% пациенток в группе терапии изофан-инсулином.

Концентрация глюкозы натощак на сроках беременности 24 и 36 нед были статистически значимо ниже в той группе женщин, которая принимала препарат Левемир® ФлексПен®, по сравнению с группой, получавшей терапию изофан-инсулином.

В течение всего периода беременности не было выявлено статистически значимых различий между пациентками, получавшими препарат Левемир® ФлексПен® и изофан-инсулин, по частоте развития эпизодов гипогликемий.

Обе группы беременных женщин, получавшие лечение препаратом Левемир® ФлексПен® и изофан-инсулином, продемонстрировали аналогичные результаты по частоте наступления у них нежелательных явлений в течение всего периода беременности; однако выявлено, что в количественном отношении частота наступления серьезных нежелательных явлений у пациенток в течение всего срока беременности (61 (40%) против 49 (31%), у детей в течение периода внутриутробного развития и после рождения (36 (24%) против 32 (20%)) была выше в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® по сравнению с группой терапии изофан-инсулином. Количество живорожденных детей от матерей, которые забеременели уже после того, как были рандомизированы в терапевтические группы для получения лечения одним из испытываемых препаратов, составило 50 (83%) в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® и 55 (89%) — в группе лечения изофан-инсулином. Количество детей, родившихся с врожденными пороками развития, составило 4 (5%) в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® и 11 (7%) — в группе лечения изофан-инсулином. Из них серьезные врожденные пороки развития отмечены у 3 (4%) детей в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® и 3 (2%) в группе лечения изофан-инсулином.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Левемир® ФлексПен® у детей была изучена в ходе двух контролируемых клинических исследований продолжительностью 12 мес с участием подростков и детей в возрасте старше 2 лет, страдающих сахарным диабетом типа 1 (всего 694 пациента); одно из этих исследований включало в общей сложности 82 ребенка с сахарным диабетом типа 1 в возрастной категории от двух до пяти лет. Результаты этих исследований продемонстри-

ровали, что гликемический контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином, при их назначении в базис-болюсной терапии. Кроме того, отмечен более низкий риск развития ночной гипогликемии (на основании значений концентрации глюкозы в плазме, измеренных пациентами самостоятельно) и отсутствие прироста массы тела (стандартное отклонение для массы тела, скорректированной в соответствии с полом и возрастом пациента) на фоне лечения препаратом Левемир® ФлексПен®, по сравнению с применением изофан-инсулина. Одно из клинических исследований было продлено еще на 12 мес (в общей сложности получены клинические данные за 24 мес) с целью получения более полной базы данных для проведения оценки образования у пациентов антител на фоне длительного лечения препаратом Левемир® ФлексПен®.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что в течение первого года лечения на фоне приема препарата Левемир® ФлексПен® произошло увеличение уровня антител к инсулину детемир; однако к концу второго года лечения уровень образования антител к препарату Левемир® ФлексПен® снизился у пациентов до уровня, незначительно превышающего исходный на момент начала терапии препаратом Левемир® ФлексПен®. Таким образом, доказано, что образование антител у больных сахарным диабетом на фоне лечения препаратом Левемир® ФлексПен® не оказывает отрицательного влияния на уровень гликемического контроля и дозу инсулина детемир.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция

C_{max} в сыворотке крови достигается через 6–8 ч после введения. При двукратном ежедневном режиме введения C_{ss} достигается после 2–3 введений.

Внутрииндивидуальная вариабельность всасывания ниже у препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с другими препаратами базального инсулина. Клинически значимых межполовых различий в фармакокинетике препарата Левемир® ФлексПен® выявлено не было.

Распределение

Средний V_d препарата Левемир® ФлексПен® (приблизительно 0,1 л/кг) указывает на то, что высокая доля инсулина детемир циркулирует в крови.

Метаболизм

Инактивация препарата Левемир® ФлексПен® сходна с таковой у препаратов человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.

Результаты исследований связывания белков *in vitro* и *in vivo* показывают отсутствие клинически значимых взаимодействий между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.

Выведение

Терминальный $T_{1/2}$ после п/к инъекции определяется степенью всасывания из подкожной ткани и составляет 5–7 ч в зависимости от дозы.

Линейность

При п/к введении концентрации в плазме крови были пропорциональны введенной дозе (C_{max} , степень всасывания). Не выявлено фармакокинетическое или фармакодинамическое взаимодействие между лираглутидом и препаратом Левемир® ФлексПен®, в равновесном состоянии, при одновременном введении пациентам с сахарным диабетом типа 2 препарата Левемир® ФлексПен® в однократной дозе 0,5 Ед /кг и лираглутида в дозе 1,8 мг.

Особые группы пациентов

Фармакокинетические свойства препарата Левемир® ФлексПен® были исследованы у детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет) и сравнены с та-

ковыми у взрослых пациентов с сахарным диабетом типа 1. Различий в фармакокинетических свойствах не выявлено.

Клинически значимых различий в фармакокинетике препарата Левемир® ФлексПен® между пожилыми и молодыми пациентами или между пациентами с нарушениями функции почек и печени и здоровыми пациентами не выявлено.

Данные доклинических исследований по безопасности

Исследования *in vitro* в человеческой клеточной линии, включая исследования по связыванию с рецепторами инсулина и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста), показали, что инсулин детемир имеет низкое сродство к обоим рецепторам и мало влияет на рост клеток по сравнению с человеческим инсулином. Доклинические данные, основанные на обычных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсического влияния на репродуктивную функцию, не выявили какой-либо опасности для человека.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 2 лет (клинические исследования у данной группы пациентов не проводились).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

При применении препарата Левемир® ФлексПен® во время беременности необходимо учитывать, насколько преимущества его применения перевешивают возможный риск.

Одно из рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин с сахарным диабетом типа 1, в ходе ко-

торого изучались эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратом Левемир® ФлексПен® с инсулином аспарт (152 беременных) по сравнению с терапией изофан-инсулином в сочетании с инсулином аспарт (158 беременных), не выявило различий в общем профиле безопасности во время беременности, в исходах беременности или влияния на здоровье плода и новорожденного (см. «Фармакодинамика», «Фармакокинетика»).

Дополнительные данные по эффективности и безопасности лечения препаратом Левемир® ФлексПен®, полученные приблизительно от 300 беременных женщин в период постмаркетингового применения, свидетельствуют об отсутствии нежелательных побочных эффектов инсулина детемир, приводящих к возникновению врожденных пороков развития и мальформативной или фето/неонатальной токсичности.

Исследования репродуктивной функции у животных не выявили токсического действия препарата на репродуктивную систему (см. «Фармакодинамика», «Фармакокинетика»).

В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин с сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

Неизвестно, выделяется ли инсулин детемир с грудным молоком. Предполагается, что инсулин детемир не влияет на метаболические реакции в организме новорожденных/младенцев в период грудного вскармливания, поскольку он относится к группе пептидов, которые легко расщепляются в пищеварительном тракте на

аминокислоты и усваиваются организмом.

У кормящих женщин может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к.

Доза препарата Левемир® ФлексПен® определяется индивидуально в каждом конкретном случае на основании потребностей пациента.

На основании результатов исследований ниже представлены рекомендации по титрованию доз (см. табл. 3).

Таблица 3

Среднее значение глюкозы плазмы, измеренное самостоятельно перед завтраком	Коррекция дозы препарата, ЕД
>10 ммоль/л (180 мг/дл)	+8
9,1–10,0 ммоль/л (163–180 мг/дл)	+6
8,1–9,0 ммоль/л (145–162 мг/дл)	+4
7,1–8,0 ммоль/л (127–144 мг/дл)	+2
6,1–7,0 ммоль/л (109–126 мг/дл)	+2
Если любое единичное значение глюкозы плазмы составляет:	
3,1–4,0 ммоль/л (56–72 мг/дл)	-2
<3,1 ммоль/л (<56 мг/дл)	-4

Если препарат Левемир® ФлексПен® применяется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день, исходя из потребностей пациента. Доза препарата Левемир® ФлексПен® определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Пациенты, которым требуется применение препарата дважды в день для оптимального контроля уровня гликемии, могут вводить вечернюю дозу либо во время ужина, либо перед сном. Коррекция дозы может быть необходима при увеличении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Лекарственный препарат Левемир® ФлексПен® может применяться как в

виде монотерапии, так и в комбинации с болюсным инсулином. Его также можно применять в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, а также дополнительно к существующей терапии лираглутидом. В комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами или в добавление к лираглутиду рекомендуется применять Левемир® ФлексПен® 1 раз в день, начиная с дозы 10 ЕД или 0,1–0,2 ЕД/кг. Лекарственный препарат Левемир® ФлексПен® можно вводить в любое удобное для пациента время в течение суток, однако определив время ежедневной инъекции, следует придерживаться установленного режима инъекций. Левемир® ФлексПен® предназначен только для п/к введения. Левемир® ФлексПен® не следует вводить в/в, т.к. это может привести к тяжелой гипогликемии. Также следует избегать в/м введения препарата. Левемир® ФлексПен® не предназначен для применения в инсулиновых насосах. Левемир® ФлексПен® вводится п/к в область бедра, передней брюшной стенки, плеча, в дельтовидную или ягодичную область. Места инъекций следует регулярно менять даже при введении в одну и ту же область для уменьшения риска развития липодистрофии. Как и при применении других препаратов инсулина, длительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

Особые группы пациентов

Как и при применении других препаратов инсулина, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детмир индивидуально.

Дети и подростки. Эффективность и безопасность применения Левемир® ФлексПен® у подростков и детей

старше 2 лет подтверждена в ходе клинических исследований длительностью до 12 мес.

Перевод с других препаратов инсулина. Перевод с препаратов инсулина средней продолжительности действия и с пролонгированных препаратов инсулина на препарат Левемир® ФлексПен® может потребовать коррекции дозы и времени введения.

Как и при применении других препаратов инсулина, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата.

Возможно потребует коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих Левемир® ФлексПен®, являются в основном дозозависимыми и развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Наиболее частым побочным эффектом является гипогликемия, которая развивается при введении слишком высокой дозы препарата относительно потребности организма в инсулине. Из клинических исследований известно, что тяжелая гипогликемия, определяемая как потребность во вмешательстве третьих лиц, развивается приблизительно у 6% пациентов, получающих Левемир® ФлексПен®. Реакции в местах введения могут наблюдаться чаще при лечении препаратом Левемир® ФлексПен®, чем при введении человеческого инсулина. Эти реакции включают покраснение, воспаление, кровоподтеки, припухлость и зуд в месте инъекции. Большинство реакций в местах введения незначительны и носят временный характер, т.е. исчезают при продолжении лечения в

течение от нескольких дней до нескольких недель.

Доля пациентов, получающих лечение препаратом Левемир® ФлексПен®, у которых ожидается развитие побочных эффектов, оценивается как 12%. Частота развития побочных эффектов, которые по общей оценке отнеслись к препарату Левемир® ФлексПен® во время клинических исследований, представлена ниже.

Нарушения метаболизма: часто ($>1/100$ – $<1/10$) — гипогликемия, симптомы которой как правило развиваются внезапно и могут включать холодный пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность, тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту, сердцебиение. Тяжелая гипогликемия может привести к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода.

Общие расстройства и реакции в местах введения препарата: часто ($>1/100$ – $<1/10$) — реакции местной гиперчувствительности (покраснение, припухлость и зуд в месте инъекции) могут развиваться во время лечения инсулином (эти реакции обычно носят временный характер и исчезают при продолжении лечения); редко ($>1/1000$ – $<1/100$) — липодистрофия, которая может развиваться в месте инъекции в результате несоблюдения правила смены места инъекции в пределах одной области; отеки — могут возникать на начальной стадии инсулинотерапии. Эти симптомы обычно носят временный характер.

Аллергические реакции: редко ($>1/1000$ – $<1/100$) — крапивница, кожная сыпь, а также генерализованные реакции — кожный зуд, усиление

потоотделения, нарушения со стороны ЖКТ, ангионевротический отек, затруднение дыхания, тахикардия, снижение АД. Реакции генерализованной гиперчувствительности (анафилактические реакции) являются потенциально опасными для жизни.

Нарушения зрительной функции: редко ($>1/1000$ – $<1/100$) — нарушение рефракции (обычно носит временный характер и наблюдается в начале лечения инсулином); диабетическая ретинопатия (длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии, однако интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению течения диабетической ретинопатии).

Расстройства нервной системы: очень редко ($>1/10000$ – $<1/1000$) — периферическая невропатия (быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию острой болевой невропатии, которая обычно является обратимой).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Результаты исследований связывания с белками *in vitro* и *in vivo* показывают отсутствие клинически значимого взаимодействия между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол. Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, ГКС, тиреоидные гормоны, соматотропин, тиазидные диуретики,

гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, БКК, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

Октреотид/ланреотид может как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии и задерживать восстановление после гипогликемии.

Этанол может усиливать и пролонгировать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость

Некоторые ЛС, например содержащие тиоловую или сульфитную группы, при добавлении к препарату Левемир® ФлексПен® могут вызывать разрушение инсулина детемир. Левемир® ФлексПен® не следует добавлять в инфузионные растворы.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА.

Необходимо внимательно прочитать эту инструкцию перед использованием Левемир® ФлексПен®.

Левемир® ФлексПен® — уникальная инсулиновая шприц-ручка с дозатором. Вводимая доза инсулина, в пределах от 1 до 60 ЕД, может изменяться с шагом в 1 ЕД. Левемир® ФлексПен® разработан для использования с иглами НовоФайн® и НовоТвист® длиной до 8 мм. В качестве меры предосторожности всегда необходимо носить с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения используемой системы Левемир® ФлексПен®.

Приступая к работе, необходимо

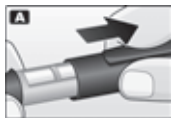
Проверить этикетку, чтобы убедиться, что Левемир® ФлексПен® содержит необходимый тип инсулина.

Для каждой инъекции использовать новую иглу, чтобы предотвратить заражение.

Обращаться с иглой с осторожностью, не погнуть и не повредить иглу перед использованием.

Чтобы избежать случайных уколов, никогда не надевать внутренний колпачок обратно на иглу.

A. Снять колпачок со шприц-ручки. Простерилизовать резиновую мембрану ватным тампоном.



B. Удалить защитную наклейку с одноразовой иглы. Аккуратно и плотно навинтить иглу на шприц-ручку.



C. Снять большой наружный колпачок с иглы, но не выбрасывать его.



D. Снять и выбросить внутренний колпачок иглы.



Предварительное удаление воздуха из картриджа

Даже при правильном использовании шприц-ручки перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха. Для предотвращения попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата:

Е. Набрать 2 ЕД препарата.



Ф. Держа шприц-ручку иглой вверх, несколько раз слегка постучать по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.



Г. Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажать пусковую кнопку до упора. Селектор дозирования возвратится к нулю. На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, заменить иглу и повторить процедуру, но не более 6 раз.



Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна и не подлежит дальнейшему использованию.

Установка дозы

Следует убедиться, что селектор дозирования установлен в положение «0».

Нельзя использовать шкалу остатка для отмеривания дозы инсулина.

Н. Набрать количество единиц, необходимое для использования. Доза может регулироваться вращением селектора дозирования в любом направлении до тех пор пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозирования. При вращении селектора дозирования необходимо соблюдать осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина.



Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже.

Введение инсулина

Ввести иглу под кожу. Использовать технику инъекции, рекомендованную врачом.

Удалять иглу после каждой инъекции и никогда не хранить Левемир® ФлексПен® с присоединенной иглой. В противном случае возможно вытекание жидкости из шприц-ручки, что может привести к неправильной дозировке.

Медицинский персонал, родственники и другие лица, осуществляющие уход за больным, должны соблюдать осторожность при удалении и выбрасывании игл во избежание риска случайного укола.

Выбрасывать использованный Левемир® ФлексПен® необходимо с отсоединенной иглой.

Левемир® ФлексПен® предназначен только для индивидуального использования.

I. Чтобы сделать инъекцию, нажать пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозировки не появится «0». Следует соблюдать осторожность, при введении препарата необходимо нажимать только на пусковую кнопку.



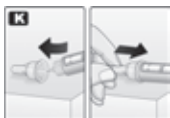
При повороте селектора дозировки введения дозы не произойдет.

J. При извлечении иглы из-под кожи удерживать пусковую кнопку полностью нажатой.



После инъекции оставлять иглу под кожей не менее 6 с — это обеспечит введение полной дозы инсулина.

K. Направить иглу в наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, надеть колпачок и отвинтить иглу.



Выбросить иглу, соблюдая меры предосторожности, и закрыть шприц-ручку колпачком.

Хранение и уход

Левемир® ФлексПен® разработан для эффективного и безопасного применения и требует осторожного обра-

щения. В случае падения или сильного механического воздействия возможно повреждение шприц-ручки и вытекание инсулина.

Поверхность Левемир® ФлексПен® можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружать шприц-ручку в спирт, не мыть и не смазывать ее, т.к. это может повредить механизм.

Не допускается повторное заполнение Левемир® ФлексПен®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Определенной дозы, обуславливающей передозировку инсулина, не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая доза для конкретного пациента.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу, сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 до 1 мг глюкагона в/м или п/к (может вводить обученный человек) либо в/в раствор декстрозы (глюкозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в вводить декстрозу в случае, если через 10–15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пищу, богатую углеводами, для профилактики рецидива гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Левемир® ФлексПен® является растворимым базальным аналогом инсулина, обладающим пролонгированным действием (до 24 ч).

В отличие от других препаратов инсулина, базис-болюсная терапия препаратом Левемир® ФлексПен® не приводит к увеличению массы тела.

Лечение лекарственным препаратом Левемир® ФлексПен® обеспечивает меньшее увеличение массы тела по сравнению с применением изофан-инсулина и инсулина гларгин. Меньший по сравнению с изофан-инсулином риск ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить титрацию дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови в базис-болюсной терапии.

По сравнению с другими инсулинами, в частности с изофан-инсулином, меньший риск наступления эпизодов легкой ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить подбор дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови при проведении лечения препаратом Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами.

Левемир® ФлексПен® обеспечивает лучший гликемический контроль (на основании измерения концентрации глюкозы плазмы натощак) по сравнению с применением изофан-инсулина.

Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете типа 1, может приводить к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащенное мочеотделение, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При сахарном диабете типа 1 без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диа-

бетического кетоацидоза и может привести к смерти.

Гипогликемия может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине, при пропуске приема пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке. После компенсации углеводного обмена, например при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы.

Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине.

Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушений функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.

Перевод больного с других препаратов инсулина. Перевод больного на новый тип или препарат инсулина другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При изменении концентрации, производителя, типа, вида (человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода его производства может потребоваться коррекция дозы. Пациенты, переходящие на лечение препаратом Левемир® ФлексПен® с другого типа инсулина, могут нуждаться в изменении дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина.

Коррекция дозы может быть осуществлена при введении первой дозы или в течение первых нескольких недель или месяцев лечения.

Реакции в месте введения. Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в

месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомами, припухлостью и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы, либо предотвратить развитие реакции. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях реакции в месте введения требуют прекращения лечения.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться из-за гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными

средствами и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством или выполнения подобных работ.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения, 100 МЕ/мл. В стеклянном картридже, укуленном резиновым диском с одной стороны и запаянном в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций с другой, по 3 мл; в пачке картонной 5 шприц-ручек.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ЛЕВИТРА® (LEVITRA®)

Варденафил* 149

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки диспергируемые в полости рта 1 табл.

активное вещество:

варденафила гидрохлорида тригидрат микро-низированный. 11,85 мг (эквивалентно 10 мг варденафила)

вспомогательные вещества: аспартам — 1,8 мг; ароматизатор мяты перечной (акация камедь, мальтодекстрин, ментол, мяты перечной листьев масло, мяты полевой листьев масло) — 2,7 мг; магния стеарат — 4,5 мг; Фармабурст (Pharmaburst™) (кросповидон, маннитол, кремния диоксид коллоидный, сорбитол) — 159,15 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Эрекция полового члена представляет собой гемодинамический процесс, в основе которого лежит расслабление гладких мышц пещеристых тел и расположенных в нем артериол. Во время сексуальной стимуляции из нервных окончаний пещеристых тел выделяется оксид азота (NO), активирующий фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению содержания в пещеристых телах циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В результате происходит расслабление гладких мышц пещеристых тел, что способствует увеличению притока крови в половой член. Уровень цГМФ регулируется, с одной стороны, синтезом гуанилатциклазы, а с другой стороны — деградацией (расщеплением) цГМФ путем гидролиза фосфодиэстеразами (ФДЭ). Самой известной ФДЭ является цГМФ специфическая фосфодиэстераза типа 5 (ФДЭ 5).

Блокируя ФДЭ5, участвующую в расщеплении цГМФ, варденафил тем самым способствует усилению местного действия эндогенного оксида азота (NO) в пещеристых телах во время сексуальной стимуляции. Повышение уровня цГМФ за счет инги-



бирования ФДЭ5 приводит к ослаблению гладких мышц пещеристых тел и увеличению притока крови в них.

Этот эффект обуславливает способность варденафила усиливать естественную реакцию на сексуальную стимуляцию.

Варденафил является мощным и высокоселективным ингибитором ФДЭ5 (средняя ингибирующая концентрация по отношению к ФДЭ5 — 0,7 нМ). Ингибирующая активность варденафила на ФДЭ5 более выражена, чем на другие известные ФДЭ (в 15 раз больше, чем на ФДЭ6, в 130 раз больше, чем на ФДЭ1, в 300 раз больше, чем на ФДЭ11 и в 1000 раз больше, чем на ФДЭ2, 3, 4, 7, 8, 9, 10). Варденафил повышал цГМФ в изолированном пещеристом теле, что приводило к расслаблению гладких мышц. Варденафил вызывает эрекцию полового члена, которая зависит от эндогенного оксида азота и стимулируется донаторами оксида азота.

Прием варденафила в дозе 20 мг у некоторых мужчин вызывал эрекцию (достаточную для проникновения) уже через 15 мин. Полный ответ до-

стиглся через 25 мин (статистически достоверный и сравнимый с плацебо).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* Среднее время достижения $C_{\max}$ после приема препарата натошак варьирует от 45 до 90 мин. При сравнении препарата Левитра® в форме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг), с таблетками, покрытыми оболочкой (10 мг), отмечалось увеличение среднего значения AUC варденафила с 21 до 29% и снижение $C_{\max}$ на 8–19%. Прием пищи, содержащий большое количество жира, не оказывал никакого влияния на AUC и $T_{\max}$ варденафила, однако при этом отмечалось снижение среднего значения $C_{\max}$ варденафила на 35%. С учетом этих результатов препарат Левитра® в форме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) можно принимать независимо от приема пищи. Если таблетки диспергируемые в полости рта запивать водой, то AUC варденафила снижается на 29%, а медианное $T_{\max}$ уменьшается на 60 мин, в то время как $C_{\max}$ не изменяется. Поэтому препарат Левитра® в форме таблеток диспергируемых в полости рта следует принимать, не запивая водой. Изучение биоэквивалентности показало, что препарат Левитра® в форме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) не биоэквивалентен препарату Левитра® в форме таблеток, покрытых оболочкой (10 мг). Поэтому таблетки диспергируемые в полости рта не должны использоваться в качестве эквивалента таблеткам, покрытым оболочкой.

Распределение. Средний V_d варденафила в устойчивом состоянии фармакокинетических параметров составляет в среднем 208 л, что демонстрирует его хорошее распределение в тканях. Варденафил и его основной метаболит (M1) хорошо связываются с белками плазмы крови (до 95%), причем это свойство является обратимым и не зависит от общей концентрации препарата.

Спустя 90 мин после приема варденафила не более 0,00012% полученной дозы может определяться в сперме здоровых пациентов.

Метаболизм. Варденафил метаболизируется преимущественно печеночными ферментами с участием изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) — CYP3A4, а также CYP3A5 и CYP2C9. Средний $T_{1/2}$ варденафила после приема таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) составляет 4–6 ч, а основного метаболита M1 (образуемого путем дезэтилирования пиперазиновой части молекулы) — от 3 до 5 ч. В крови содержится глюкуронид в форме конъюгата (глюкуроновой кислоты), который является частью M1-метаболита. Концентрация остальной части M1-метаболита (неглюкуроновой) составляет 26% от концентрации активного вещества. Профиль селективности в отношении фосфодиэстеразы у M1 сходен с таковым варденафила; *in vitro* способность подавлять ФДЭ5 составляет 28% по сравнению с варденафилом, что соответствует 7% эффективности препарата.

Выведение. Общий клиренс варденафила составляет 56 л/ч. После приема внутрь варденафил в виде метаболитов выводится преимущественно ЖКТ (91–95% дозы), в меньшей степени — почками (2–6% дозы).

Пациенты пожилого возраста. У пациентов в возрасте 65 лет и старше при приеме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) отмечалось увеличение AUC с 31 до 39% и $C_{\max}$ с 16 до 21%, по сравнению с пациентами в возрасте 45 лет и младше. При приеме одной таблетки диспергируемой в полости рта (10 мг) в течение 10 дней пациентами в возрасте до 45 лет и в возрасте 65 лет и старше не отмечалось накопления варденафила в плазме.

Не выявлено различий в эффективности или безопасности препарата у пожилых и более молодых пациентов.

Почечная недостаточность. У пациентов с легкой (Cl креатинина

>50–80 мл/мин) и умеренной (СІ креатинина >30–50 мл/мин) почечной недостаточностью фармакокинетические показатели варденафила сопоставимы с показателями здоровых мужчин. При тяжелой почечной недостаточности (СІ креатинина <30 мл/мин) среднее значение показателя АUC повышается на 21%, а C_{max} снижается на 23%. Достоверной корреляции между СІ креатинина и концентрацией варденафила в плазме (АUC и C_{max}) не отмечается.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, фармакокинетика варденафила не изучалась.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени клиренс варденафила снижается пропорционально степени нарушения функции печени. При легкой степени печеночной недостаточности (стадия А по Чайлд-Пью) отмечается увеличение показателей АUC и C_{max} в 1,2 раза (АUC — на 17%, C_{max} — на 22%), а при умеренной (стадия В по Чайлд-Пью) — АUC — в 2,6 (160%) и C_{max} — в 2,3 (130%) раза соответственно по сравнению со здоровыми субъектами.

Безопасность применения таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) не изучалась у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (стадия В по Чайлд-Пью), поэтому не рекомендуется применение у данной категории пациентов.

У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (стадия С по Чайлд-Пью) фармакокинетика варденафила не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ. Эректильная дисфункция (неспособность достигать и сохранять эрекцию, необходимую для совершения полового акта).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;

- одновременное применение с нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота;
- одновременное применение с умеренно активными или мощными ингибиторами СYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, эритромицин и кларитромицин.

Безопасность препарата Левитра® не исследовалась и пока соответствующие данные не получены, его применение не рекомендуется у пациентов со следующими состояниями:

- тяжелые нарушения функции печени;
- заболевания почек в терминальной стадии, требующие гемодиализа;
- артериальная гипотензия (сАД в покое менее 90 мм рт. ст.);
- недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда (в течение последних 6 мес);
- нестабильная стенокардия;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, например пигментный ретинит;
- детский возраст (до 18 лет).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- пациенты с анатомической деформацией полового члена (искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони);
- заболевания, предрасполагающие к приапизму (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкопения).

Пациентам со склонностью к кровотечениям и с обострением язвенной болезни препарат следует назначать только после оценки соотношения польза-риск.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат не показан для применения у женщин, новорожденных и детей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи. Таблетку принимают сразу же после ее извлечения из упаковки. Таб-

летку следует держать на языке до ее полного растворения и затем проглотить, не запивая жидкостью.

В начале лечения рекомендуемая доза составляет 10 мг (приблизительно за 25–60 мин до сексуального контакта). Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Для обеспечения адекватной реакции на лечение необходима сексуальная стимуляция. Препарат Левитра® показал свою эффективность при приеме за 4–5 ч до полового акта.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет). Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Нарушение функции печени. У пациентов с незначительным нарушением функции печени (стадия А по Чайлд-Пью) изменения режима дозирования не требуется. Применение препарата Левитра® не рекомендуется у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (стадия В по Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек. Изменения режима дозирования не требуется у пациентов с легкими (С1 креатинина >50–80 мл/мин), умеренными (С1 креатинина >30–50 мл/мин) и тяжелыми (С1 креатинина <30 мл/мин) нарушениями функции почек.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При применении препарата Левитра® в рекомендуемых дозах сообщалось о следующих побочных реакциях (согласно терминологии, принятой ВОЗ).

В зависимости от частоты возникновения были выделены очень частые ($\geq 10\%$), частые ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечастые ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) и редкие побочные реакции ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко — конъюнктивит.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто — аллергический отек и ангионевротический отек; редко — аллергическая реакция.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — головная боль;

часто — головокружение; нечасто — нарушение чувствительности, сонливость, нарушения сна; редко — обморок, амнезия, судороги.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто — нарушения зрения, гиперемия конъюнктивы глазного яблока, нарушения цветовосприятия, боль в глазных яблоках и дискомфорт в глазах, фотофобия; редко — повышение внутриглазного давления.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто — звон в ушах, вертиго.

Нарушения со стороны сердца: нечасто — сердцебиение, тахикардия; редко — стенокардия, инфаркт миокарда, желудочковые тахикардии.

Нарушения со стороны сосудов: часто — вазодилатация; редко — гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — заложенность носа; нечасто — одышка, заложенность околоносовых пазух.

Нарушения со стороны ЖКТ: часто — диспепсия; нечасто — тошнота, боли в животе, сухость во рту, диарея, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — повышение уровня трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — эритема, сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто — боль в спине, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), повышенный мышечный тонус и судороги, миалгия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — усиление эрекции; редко — приапизм. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* нечасто — плохое самочувствие; редко — боль в груди.

Сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда, ассоциированных

по времени с приемом варденафила и сексуальной активностью, но не установлено, связано ли это состояние непосредственно с применением варденафила, или сексуальной активностью, или сопутствующими заболеваниями, или комбинацией этих факторов. Имеются редкие сообщения о случаях развития передней ишемической нейропатии зрительного нерва (ПИНЗН), приводящей к нарушению зрения (включая стойкую утрату зрения), связанных по времени с приемом ингибиторов ФДЭ5, в т.ч. и препарата Левитра®, у пациентов, многие из которых имеют сопутствующие факторы риска развития этого состояния, такие как: анатомический дефект диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, гипертония, ИБС, гиперлипидемия и курение. Не установлено, связано ли развитие ПИНЗН непосредственно с применением ингибиторов ФДЭ5, или имеющимися у пациента сопутствующими сосудистыми факторами риска и анатомическими дефектами, или комбинацией этих факторов, или с другими причинами.

Сообщается о случаях нарушения зрения, включая временную или стойкую утрату зрения, которые связаны по времени с приемом ингибиторов ФДЭ5, в т.ч. и препарата Левитра®. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с приемом ингибиторов ФДЭ5, или с сопутствующими сосудистыми факторами риска, или с другими причинами.

Отмечены немногочисленные случаи внезапной глухоты или потери слуха при использовании препаратов из группы ингибиторов ФДЭ5, в т.ч. и препарата Левитра®. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с приемом препарата Левитра®, сопутствующими факторами риска потери слуха, комбинацией этих факторов или с другими причинами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *СУР-ингибиторы*

Варденафил метаболизируется преимущественно с участием печеночных ферментов системы цитохрома P450 (СУР), а именно — изоформы 3A4, а также с некоторым участием изоформ СУР3A5 и СУР2C9. Ингибиторы этих ферментов могут снижать клиренс варденафила.

Циметидин (в дозе 400 мг 2 раза в сутки): неспецифический ингибитор цитохрома P450 не оказывает влияния на величину показателей AUC и $C_{\max}$ варденафила (в дозе 20 мг) при их одновременном применении.

Препарат Левитра® противопоказан при одновременном применении с умеренно активными или мощными ингибиторами СУР3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, эритромицин и кларитромицин.

При сочетанном применении препарата Левитра® с кетоконазолом, итраконазолом, индинавиром и ритонавиром (потенциальные ингибиторы СУР3A4) можно ожидать значительное повышение концентрации варденафила в плазме.

Нитраты, донаторы оксида азота

Прием варденафила (10 мг) в период от 24 ч до 1 ч, предшествующий приему нитроглицерина (0,4 мг субlingвально), не вызывает усиления его гипотензивного эффекта при приеме у здоровых субъектов. В дозе 20 мг за 1–4 ч до приема нитратов (0,4 мг субlingвально) варденафил усиливает их гипотензивное действие, но если варденафил назначается за 24 ч, то усиления гипотензивного действия нитратов не происходит при приеме у здоровых субъектов среднего возраста.

Никорандил является активатором калиевых каналов и содержит в своем составе нитрогруппу. Наличие нитрогруппы в составе никорандила обуславливает высокую вероятность его взаимодействия с варденафилом.

Однако не имеется достаточной информации о потенциальных гипотензивных эффектах варденафила при одновременном применении с нитратами. В связи с этим данная комбинация противопоказана.

Другие

Варденафил (20 мг) не изменяет показатели AUC и $C_{\max}$ глибенкламида (глибурида в дозе 3,5 мг) при их совместном применении. Также показано, что фармакокинетика варденафила не изменяется при его одновременном применении с глибенкламидом. Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия (влияние на ПВ и факторы свертывания II, VII, X) не отмечаются при совместном применении варденафила (20 мг) с варфарином (25 мг). Одновременное применение с варфарином не изменяет фармакокинетику варденафила.

Не отмечено значимого фармакокинетического взаимодействия между варденафилом (20 мг) и нифедипином (30 или 60 мг). Сочетанный прием варденафила и нифедипина не приводит к значимому фармакодинамическому взаимодействию: варденафил вызывает в сравнении с плацебо дополнительное снижение сАД и дАД при измерении в положении лежа на спине, в среднем на 5,9 и 5,2 мм рт. ст. соответственно.

Поскольку известно, что альфа-адреноблокаторы вызывают снижение АД, особенно постуральную гипотензию и обморок, вопрос взаимодействия альфа-адреноблокаторов и варденафила при совместном применении тщательно изучался.

Оценка АД и пульса в течение 10 ч после приема варденафила в дозировке 5 или 10 мг, назначенного через 4 ч после приема альфузозина, не выявила клинически значимого дополнительного снижения максимального среднего АД по сравнению с плацебо. У одного пациента произошло снижение сАД от исходного более чем на 30 мм рт. ст. в положении стоя

после приема варденафила в дозе 5 мг. У другого пациента наблюдалось снижение сАД от исходного более чем на 30 мм рт. ст. в положении стоя после приема варденафила в дозе 10 мг. Случаев снижения сАД в положении стоя ниже 85 мм рт. ст. в этом случае выявлено не было. Сообщалось о наличии головокружения у двух пациентов после приема варденафила в дозе 5 мг, у одного пациента — после приема 10 мг варденафила, и у одного — после приема плацебо. Так как для выявления максимальных потенциальных взаимодействий был выбран 4-часовой интервал между приемами доз варденафила и альфузозина, соблюдение интервала времени между приемом препаратов не требуется. Случаев обмороков в этом случае и при одновременном применении варденафила с тамсулозином или теразозином выявлено не было.

Сочетанное назначение варденафила и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей АД на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом варденафил нужно назначать с минимальной рекомендованной дозы, составляющей 5 мг. Однако препарат Левитра® в форме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) не должен назначаться в качестве начальной дозы при одновременной терапии с альфа-адреноблокаторами. Не следует принимать варденафил в одно и то же время с альфа-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина и альфузозина, прием которых может совпадать по времени с приемом препарата Левитра®. Между приемом варденафила и других альфа-адреноблокаторов следует соблюдать временной интервал. При одновременном назначении теразозина и варденафила необходимо соблюдать 6-часовой интервал между приемом препаратов. Одновременное применение дигоксина (0,375 мг) и варденафила (20 мг) через день в течение

более 14 дней не сопровождается их взаимодействием.

Однократный прием антацида (магния гидроксид/алюминия гидроксид) не влияет на показатели AUC варденафила.

Биодоступность варденафила (20 мг) также не нарушается при его сочетании с антагонистом H_2 -рецепторов ранитидином (150 мг 2 раза в сутки). Варденафил (10 и 20 мг) не влияет на длительность кровотечения, когда применяется в качестве монотерапии и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе (2 табл. по 81 мг). Варденафил (20 мг) не потенцирует гипотензивный эффект алкоголя (0,5 г/кг), фармакокинетика варденафила не нарушается.

Ацетилсалициловая кислота, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и противодиабетические препараты (препараты сульфонилмочевины и метформин), слабые ингибиторы CYP3A4 не влияют на фармакокинетику варденафила.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* При назначении варденафила в дозе до 80 мг в день не наблюдалось развитие серьезных побочных реакций. Однако при применении варденафила в дозе 40 мг 2 раза в сутки отмечались выраженные боли в пояснице без признаков токсического действия на мышечную и нервную системы.

Лечение: в случаях передозировки следует проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку варденафил в высокой степени связывается с белками плазмы, и лишь незначительное количество препарата выводится почками, эффективность гемодиализа маловероятна.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. До назначения препаратов, применяемых для лечения эректильной дисфункции, врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы, поскольку существует риск развития осложнений со стороны сердца во время сексуаль-

ной активности. Варденафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что может сопровождаться незначительным или умеренным снижением АД. Пациенты с обструкцией путей оттока из левого желудочка, например, с аортальным стенозом, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, могут быть чувствительными к действию вазодилаторов, включая ингибиторы ФДЭ5.

У мужчин, которым не показана сексуальная активность вследствие сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания, препараты для лечения эректильной дисфункции не должны применяться.

При использовании препарата Левитра® в терапевтических (10 мг) или сверхтерапевтических (80 мг) дозах отмечается удлинение интервала QT. Одновременное применение варденафила с другими препаратами, оказывающими подобное влияние на интервал QT, приводило к суммации эффектов на продолжительность интервала QT в сравнении с приемом каждого из этих препаратов по отдельности. Это должно учитываться при одновременном назначении препарата Левитра® пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или пациентам, которые принимают препараты, удлиняющие интервал QT. В связи с этим, назначения препарата Левитра® следует избегать у пациентов с врожденным удлинением интервала QT и у пациентов, принимающих антиаритмические препараты класса IA (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол). Безопасность и эффективность варденафила в комбинации с другими методами лечения эректильной дисфункции не изучалась, поэтому их совместное применение не рекомендуется.

Безопасность применения таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) не изучалась у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (стадия В по Чайлд-Пью), поэ-

тому не рекомендуется применение у данной категории пациентов.

На фоне приема препарата Левитра® и других ингибиторов ФДЭ5 были зарегистрированы случаи преходящей потери зрения и неартериальной ишемической нейропатии зрительного нерва. При наступлении внезапной потери зрения необходимо прекратить прием препарата Левитра® и срочно проконсультироваться с лечащим врачом. Сочетанная терапия альфа-адреноблокаторами и варденафилом может сопровождаться развитием артериальной гипотензии с соответствующей клинической картиной, поскольку эти препараты обладают вазодилатирующим эффектом. Сочетанное назначение варденафила и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей АД на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом варденафил нужно назначать в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 5 мг. Пациентам, получающим лечение альфа-адреноблокаторами, не следует применять в качестве начальной дозы препарат Левитра® в виде таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг). Не следует принимать варденафил в одно и тоже время с альфа-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина или альфузозина, прием которых может совпадать по времени с приемом варденафила. Между приемом варденафила и других альфа-адреноблокаторов следует соблюдать временной интервал. В случае приема подобранной дозы варденафила терапию альфа-адреноблокаторами следует начинать с минимальной дозы. Постепенное увеличение дозы альфа-адреноблокаторов больным, получающим препараты из группы ингибиторов ФДЭ5, может вести к дальнейшему снижению АД.

Таблетки диспергируемые в полости рта содержат 1,8 мг аспартама, источник фенилаланина, что следует учитывать при наличии у пациента фе-

нилкетонурии. Таблетки диспергируемые в полости рта содержат 7,96 мг сорбитола. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, проявляющимися непереносимостью фруктозы, не должны принимать данный препарат.

Дополнительные данные по безопасности

Не установлено токсического (включая репродуктивную токсичность), генотоксического и канцерогенного действия варденафила.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций.

Перед тем, как управлять транспортными средствами и механизмами, пациенты должны знать, как они реагируют на прием препарата Левитра®.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки диспергируемые в полости рта, 10 мг.* По 1, 2 или 4 табл. в блистере из ламинированной алюминиевой фольги (ПА/Ал/ПП -Ал). 1 блистер помещен в картонную пачку. По 1, 2 или 4 табл. в блистере из ламинированной алюминиевой фольги (ПА/Ал/ПП-Ал) в раздвижной картонной упаковке *Burgopack* со стакером. 1 блистер в раздвижной картонной упаковке «*Burgopack*» помещен в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Левокарнитин* **(Levocarnitine*)**

 *Синонимы*

Элькар®: р-р для приема
внутрь (ЛИК-ФАРМА)..... 631

Левоноргестрел* **(Levonorgestrel*)**

 *Синонимы*

Мирена®: в/маточн. терап.
система (Bayer Pharmaceuticals
AG)..... 403

Левотироксин натрия* (Levothyroxine sodium*)

☞ *Синонимы*

Эутирокс®: табл. (Takeda) 641

Лираглутид* (Liraglutide*)

☞ *Синонимы*

Виктоза®: р-р для п/к
введ. (Novo Nordisk) 154

Лозартан* (Losartan*)

☞ *Синонимы*

Лориста®: табл. п.п.о. (KRKA) 361

ЛОРИСТА® (LORISTA®)

Лозартан* 361

KRKA (Словения)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

лозартан калия 12,5 мг
25 мг
50 мг
100 мг

вспомогательные вещества: цел-
лактоза (смесь лактозы моногид-
рата и целлюлозы); крахмал
прежелатинизированный; крах-
мал кукурузный; МКЦ; кремния
диоксид коллоидный безводный;
магния стеарат
оболочка пленочная: гипромеллоза;
талк; пропиленгликоль; краситель
хинолиновый желтый (Е104) — то-
лько для таблеток по 12,5 и 25 мг;
титана диоксид (Е171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки 12,5 мг: оваль-
ные, слегка двояковыпуклые таблет-
ки, покрытые пленочной оболочкой,
от светло-желтого до желтого цвета, с
фаской.

Таблетки 25 мг: овальные, слегка
двояковыпуклые таблетки, покрытые
пленочной оболочкой, желтого цвета,
с риской на одной стороне и фаской.

Таблетки 50 мг: круглые, слегка двоя-
ковыпуклые таблетки, покрытые пле-
ночной оболочкой, белого цвета, с ри-
ской на одной стороне, с фаской.

Таблетки 100 мг: овальные, слегка
двояковыпуклые таблетки, покрытые
пленочной оболочкой, белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Лозартан
является селективным антагонистом
рецепторов ангиотензина II (типа
AT₁) для приема внутрь, небелковой
природы.

In vivo и *in vitro* лозартан и его биоло-
гически активный карбоксильный
метаболит (EXP-3174) блокируют
все физиологически значимые эф-
фекты ангиотензина II на AT₁-рецеп-
торы.

Лозартан косвенно вызывает активиза-
цию AT₂-рецепторов за счет повыше-
ния уровня ангиотензина II.

Лозартан не подавляет активность ки-
ниназы II — фермента, который участ-
вует в метаболизме брадикинина.

Снижает ОПСС, давление в «малом»
круге кровообращения; уменьшает
постнагрузку, оказывает диуретиче-
ский эффект. Препятствует разви-

Л

тию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Прием лозартана один раз в сутки приводит к статистически значимому снижению САД и ДАД. Лозартан равномерно контролирует давление на протяжении суток, при этом антигипертензивный эффект соответствует естественному циркадному ритму. Снижение АД в конце действия дозы препарата составляло примерно 70–80% от эффекта на пике действия препарата, через 5–6 ч после приема. Синдром отмены не наблюдается; также лозартан не оказывает клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений.

Лозартан эффективен у мужчин и женщин, а также у пожилых (старше 65 лет) и более молодых пациентов (младше 65 лет).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Лозартан хорошо всасывается из ЖКТ. Подвергается значительному метаболизму при «первом прохождении» через печень, образуя активный метаболит (EXP-3174) с карбоксилевой кислотой и другие неактивные метаболиты. Биодоступность составляет примерно 33%. Прием препарата с пищей не оказывает клинически значимого влияния на его сывороточные концентрации. $T_{\max}$ — 1 ч после приема внутрь, а его активного метаболита (EXP-3174) — 3–4 ч.

Более 99% лозартана и EXP-3174 связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Объем распределения лозартана равен 34 л. Очень плохо проникает через ГЭБ.

Лозартан метаболизируется с образованием активного (EXP-3174) метаболита (14%) и неактивных, включая 2 основных метаболита, образующихся путем гидроксирования бутильной группы цепи, и менее значимый метаболит — N-2-тетразол глюкоуронид.

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 10 мл/с (600 мл/мин) и 0,83 мл/с (50 мл/мин) соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 1,23 мл/с (74 мл/мин) и 0,43 мл/с (26 мл/мин). $T_{1/2}$ лозартана и активного метаболита составляет 2 ч и 6–9 ч соответственно. Выводится преимущественно с желчью — 58%, почками — 35%.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ);
- защита функции почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией с целью снижения протеинурии, уменьшения прогрессирования поражения почек, снижения риска развития терминальной стадии (предотвращение необходимости проведения диализа, вероятности увеличения уровня креатинина в сыворотке крови) или наступления смерти.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к лозартану или к другим компонентам препарата, артериальная гипотензия, гиперкалиемия, дегидратация, беременность и период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, галактоземия или синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы.

С осторожностью: печеночная и/или почечная недостаточность, сниженный ОЦК, нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Данных по применению лозартана при беременности нет. Почечная перфузия у плода, которая зависит от развития ренин-ангиотензиновой системы, начинает функционировать в III триместре беременности. Риск для плода возрастает при приеме лозартана во II и III триместрах. При установлении беременности терапия лозартаном должна быть немедленно прекращена.

Нет данных о выделении лозартана в материнское молоко. Поэтому следует решить вопрос о прекращении кормления грудью или отмене терапии лозартаном с учетом ее важности для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь, вне зависимости от приема пищи.

Кратность приема — 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия: средняя суточная доза составляет 50 мг. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 3–6 нед терапии. У некоторых пациентов можно достичь более выраженного эффекта путем увеличения дозы препарата до 100 мг/сут в 2 или в 1 прием.

На фоне приема больших доз диуретиков рекомендуется начинать терапию Лориста® с 25 мг/сут в 1 прием.

У пациентов пожилого возраста, а также у больных с нарушениями функции почек, включая пациентов на гемодиализе, не требуется коррекции начальной дозы.

Не требуется корректировать дозу пациентам преклонного возраста или больным с нарушенной функцией почек, включая пациентов, находящихся на гемодиализе.

Пациентам с нарушениями функции печени следует назначать более низкие дозы препарата.

Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза составляет 12,5 мг/сут в 1 прием. Для того чтобы достичь обычной поддерживающей

дозы в 50 мг/сут, дозу препарата необходимо увеличивать постепенно, с интервалами в одну неделю (например 12,5; 25 или 50 мг при однократном приеме в сутки). Лориста® обычно назначается в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами.

Доза препарата должна увеличиваться по следующей схеме:

1-я неделя (1–7-й день) — по 1 табл. 12,5 мг/сут.

2-я неделя (8–14-й день) — по 1 табл. 25 мг/сут.

3-я неделя (15–21-й день) — по 1 табл. 50 мг/сут.

4-я неделя (22–28-й день) — по 1 табл. 50 мг/сут.

Снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка: стандартная начальная доза Лориста® составляет 50 мг/сут в 1 прием. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлоротиазид в низких дозах и/или увеличена доза Лориста® до 100 мг/сут.

Защита почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией: стандартная начальная доза Лориста® составляет 50 мг/сут в 1 прием. Доза препарата может быть увеличена до 100 мг/сут с учетом снижения АД.

Применение в педиатрии. Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В большинстве случаев Лориста® хорошо переносится, побочные эффекты носят слабый и преходящий характер и не требуют отмены препарата.

Со стороны системы крови: нечасто — анемия, болезнь Шенлейна-Геноха.

Аллергические реакции: менее 1% — крапивница, кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек (включая отек гортани и языка, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки).

Со стороны ЦНС и органов чувств: с частотой 1% и более — головокружение, астения, головная боль, утомляемость, бессонница; менее 1% — беспокойство, нарушение сна, сонливость, расстройства памяти, периферическая нейропатия, парестезии, гипестезии, мигрень, тремор, атаксия, депрессия, синкопе, звон в ушах, нарушение вкуса, нарушения зрения, конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия (дозозависимая), сердцебиение, тахи- или брадикардия, аритмии, стенокардия, васкулит.

Со стороны мочеполовой системы: с частотой менее 1% — императивные позывы на мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции почек, снижение либидо, импотенция.

Со стороны дыхательной системы: с частотой 1% и более — заложенность носа, кашель*, инфекции верхних отделов дыхательных путей, фарингит, диспноэ, бронхит, отек слизистой оболочки носа.

Со стороны пищеварительного тракта: с частотой 1% и более — тошнота, диарея*, диспептические явления*, боль в животе; менее 1% — анорексия, сухость во рту, зубная боль, рвота, метеоризм, гастрит, запор, гепатит, нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: с частотой менее 1% — сухость кожи, эритема, фотосенсибилизация, повышенное потоотделение, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: с частотой 1% и более — судороги, миалгия*, боль в спине, грудной клетке, ногах; менее 1% — артралгия, артрит, боль в плече, колене, фибромиалгия.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия; нечасто — умеренное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови; очень редко — повышение активности ферментов печени, гипербилирубинемия.

Прочие: подагра.

Значком «*» помечены побочные эффекты, частота развития которых сопоставима с плацебо.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не отмечено каких-либо клинически значимых лекарственных взаимодействий с гидроклоротиазидом, дигоксином, непрямыми антикоагулянтами, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином. Во время одновременного приема с рифампицином и флуконазолом было отмечено снижение уровня активного метаболита лозартана калия. Клинические последствия этого явления не известны.

Одновременный прием с калийсберегающими диуретиками (например спиронолактон, триамтерен, амилорид) и препаратами калия повышает риск гиперкалиемии.

При совместном приеме с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, возможно снижение эффекта гипотензивных средств.

Если лозартан назначается одновременно с тиазидными диуретиками, снижение АД носит аддитивный характер. Усиливает (взаимно) эффект других гипотензивных средств (диуретиков, бета-адреноблокаторов, симпатолитиков).

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, тахикардия; как результат парасимпатической (вагусной) стимуляции может развиваться брадикардия.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов со сниженным ОЦК (например при терапии большими дозами диуретиков) может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. До начала приема лозартана необходимо устранить имеющиеся нарушения, либо начинать терапию с небольших доз.

У пациентов с легким и умеренным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови после перорального приема выше, чем у здоровых. Поэтому пациентам с заболеваниями печени в анамнезе рекомендуется терапия более низкими дозами.

У пациентов с нарушением функции почек, как с сахарным диабетом, так и без него, часто развиваются электролитные нарушения (гиперкалиемия), на которые следует обращать внимание. Однако лишь в редких случаях прекращают лечение вследствие гиперкалиемии. В период лечения следует регулярно контролировать концентрацию калия в крови, особенно у пациентов пожилого возраста, при нарушениях функции почек.

ЛС, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, могут увеличить содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним или односторонним стенозом артерии единственной почки. Изменения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. В период лечения необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови через равные промежутки времени.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Данные о влиянии лозартана на способность управлять транспортными или другими техническими средствами отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг. По 7, 10 или 14 табл. в контурной ячейковой упаковке; в картонной пачке 2 упаковки (по 7 шт.); 1 упаковка (по 14 шт.); 3, 6, 9 упаковок (по 10 шт.).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЛУВЕРИС® (LUVERIS)

Лутронин альфа 369*

МЕРК СЕРОНО



лиоф. д/р-ра для п/к введ. 75 МЕ,
фл. [с р-лем фл.], пач. картон. 1
Луверис®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Леофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 75 МЕ. 1 фл.
активное вещество:
лутронин альфа 75 МЕ
(3,4 мкг)

вспомогательные вещества: полисорбат 20 — 0,05 мг; метионин — 0,1 мг; натрия гидрофосфата дигидрат — 0,825 мг; натрия дигидрофосфата моногидрат — 0,052 мг; сахароза — 47,75 мг; фосфорная кислота — q.s.; натрия гидроксид — q.s.

1 фл. с растворителем содержит:
вода для инъекций — 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Леофилизат: леофилизированный порошок или пористая масса белого цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Луверис® (лутропин альфа), рекомбинантный ЛГ (p-чЛГ), идентичный натуральному гормону человека, создан при помощи биотехнологических методов. Он принадлежит к семейству гормонов, называемых гонадотропинами, которые участвуют в физиологической регуляции репродуктивной функции.

Луверис® компенсирует недостаток ЛГ в организме. Под воздействием Лувериса® происходит стимуляция образования эстрадиола фолликулами. Введение Лувериса® в середине цикла запускает процесс образования желтого тела и овуляцию. Введение Лувериса® в постовуляторный период поддерживает функционирование желтого тела.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После п/к введения препарат быстро распределяется по органам и тканям, абсолютная биодоступность составляет примерно 60%; $T_{1/2}$ около 12 ч. Лутропин альфа обладает линейными фармакокинетическими свойствами. Препарат практически не накапливается в организме. В моче содержится менее 5% введенной дозы. Фармакокинетика лутропина альфа после однократного введения сравнима с таковой после многократного введения препарата Луверис®.

ПОКАЗАНИЯ. Лечение бесплодия, обусловленное гипоталамо-гипофизарными нарушениями, приводящими к снижению уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в организме.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к лутропину альфа и к наполнителям;
- опухоли гипоталамо-гипофизарной области;
- гиперпролактинемия;
- заболевания надпочечников и щитовидной железы;
- персистирующее увеличение яичников;

- киста яичников (не обусловленная наличием синдрома поликистозных яичников);
- поликистоз яичников;
- аномалии развития половых органов (несовместимые с нормальным течением беременности);
- фибромиома матки;
- метроррагия (невывященной этиологии);
- эстрогенозависимые опухоли (рак яичников, рак матки, рак молочной железы);
- первичная недостаточность яичников;
- беременность;
- период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Препарат нельзя принимать при беременности и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к. Раствор готовится непосредственно перед инъекцией с использованием прилагаемого растворителя.

Каждый флакон предназначен для однократного использования. Обычно Луверис® вводят каждый день в течение 3 нед параллельно с инъекциями ФСГ. Как правило, начинают с дозы 75 МЕ препарата Луверис® (1 фл.) вместе с 75 МЕ или 150 МЕ ФСГ. В зависимости от ответа яичников возможно повышение дозы ФСГ примерно на 37,5–75 МЕ каждые 7–14 дней. В ряде случаев бывает необходимо продление лечения до 5 нед.

При достижении желаемого результата через 24–48 ч после последней инъекции препарата Луверис® и ФСГ проводится однократная инъекция человеческого ХГ (чХГ) в дозе 5000–10000 МЕ. Рекомендуется иметь половой контакт в день введения чХГ и на следующий день. В качестве альтернативы могут быть использованы вспомогательные репродуктивные технологии.

При чрезмерном/избыточном ответе нужно прекратить лечение и отменить

введение чХГ (см. «Побочные эффекты»). Лечение можно возобновить в течение следующего цикла с использованием более низкой дозы ФСГ, чем во время предыдущего цикла.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее частыми среди описанных побочных эффектов являются головная боль, боли в животе, в молочных железах, тошнота, рвота, сонливость и кисты яичников.

В ряде случаев наблюдались местные проявления в месте введения препарата (боль, покраснение, зуд, припухлость и кровоподтеки). Лечение препаратами ФСГ и ЛГ с последующим введением чХГ может привести к гиперстимуляции яичников. Симптомами гиперстимуляции являются боли в нижней части живота, возможно, в сочетании с тошнотой, рвотой и потерей веса. Если у пациента возникают сильные боли в животе в сочетании с перечисленными симптомами, больше не следует делать инъекций и как можно скорее необходимо проконсультироваться с врачом.

В редких случаях при применении подобных препаратов наблюдался тромбоз вен, следовательно, это возможно и при применении Лувериса®. Не описано случаев перекрута кисты яичника и кровотечения в брюшную полость при применении препарата Лувериса®, однако в редких случаях подобные нарушения возникали после лечения человеческим менопаузным гонадотропином (чМГ), выделенным из мочи и содержащим ЛГ. Может развиваться внематочная беременность, особенно у женщин с первичным поражением маточных труб в анамнезе. В случае обнаружения пациенткой каких-либо не упомянутых выше побочных эффектов, ей следует обратиться к врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Пациентке необходимо информировать врача о всех ЛС (в т.ч. безрецептурных), которые она принимает в настоящее время

или недавно принимала. Не следует смешивать Луверис® с другими лекарственными веществами в одном шприце, за исключением фоллитропина альфа. Исследования показали, что эти два препарата можно смешивать и вводить одновременно, это не влияет на их терапевтическую активность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы передозировки препарата Луверис® неизвестны. Однократное введение до 40000 МЕ лутропина альфа хорошо переносилось и не сопровождалось тяжелыми побочными эффектами. Тем не менее при передозировке существует вероятность возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом лечения необходимо проверить фертильность у пациентки и ее партнера. Концентрация ЛГ в крови считается низкой, если уровень эндогенного гормона в сыворотке крови ниже 1,2 МЕ/л.

Препарат используется в комбинации с ФСГ, чтобы способствовать росту и развитию фолликулов, содержащих яйцеклетки. После этого лечение продолжается однократным введением чХГ, который приводит к высвобождению яйцеклеток из фолликула (овуляции).

Лечение этим препаратом повышает риск возникновения состояния, называемого синдромом гиперстимуляции яичников (см. также «Побочные действия»). Однако при тщательном подборе дозы и схемы введения, СГЯ возникает редко. Лечение препаратом Луверис® редко вызывает серьезную форму гиперстимуляции, если для окончательного созревания фолликулов не назначается препарат, содержащий чХГ. Таким образом, важно не принимать чХГ в случае возникновения синдрома гиперстимуляции яичников и воздержаться от половых контактов или использовать противозачаточные средства барьерного типа в течение 4 дней как мини-

мум. Необходимо тщательное наблюдение за ответной реакцией со стороны яичников при помощи УЗИ и анализов крови перед началом курса лечения и во время него. У больных, проходящих лечение, возрастает частота многоплодных беременностей (главным образом, двойни) и родов. Однако ее можно минимизировать, если придерживаться рекомендованной дозы и схемы приема.

Если у пациентки отмечаются аллергические реакции на аналогичные препараты, ей следует проинформировать об этом своего лечащего врача. В том случае, когда пациентка забыла ввести очередную дозу препарата Луверис®, нельзя вводить двойную дозу, а следует обратиться к врачу.

Не использовать флакон при наличии признаков повреждения препарата, таких как изменение цвета порошка или повреждение флакона. Препарат должен использоваться сразу после растворения. Не следует вводить раствор, если он непрозрачен или содержит твердые частицы.

Если пациентка вводит Луверис® самостоятельно, ей следует внимательно прочитать и строго следовать нижеприведенной инструкции по введению препарата:

Вымыть руки. Важно, чтобы руки пациента и предметы, которые он использует, были настолько чистыми, насколько это возможно.

Подготовить чистую поверхность и разложить все необходимое на ней:

- тонкая игла для подкожного введения;

- один флакон препарата Луверис®;
- один флакон с растворителем;
- два тампона, смоченных спиртом;
- один шприц;
- одна игла для растворения порошка в растворителе;
- контейнер для острых предметов для безопасной утилизации стеклянных деталей и игл.

Удалить защитную крышку с флакона с растворителем. Соединить иглу

для смешивания со шприцем и набрать в него немного воздуха, потянув поршень примерно до отметки 1 мл. Затем вставить иглу во флакон, утопить поршень, чтобы выпустить воздух, и плавно набрать весь растворитель. Осторожно положить шприц на рабочую поверхность, стараясь не трогать иглу.

Приготовить раствор для инъекции: удалить защитную крышку флакона с препаратом, взять шприц, проткнуть иглой резиновую пробку и медленно ввести растворитель во флакон с препаратом. Плавнo покачать флакон, не вынимая иглы. Не трясти его. После того, как порошок растворится (что обычно происходит сразу), необходимо убедиться, что полученный раствор прозрачен и не содержит твердых частиц.

Перевернуть флакон и плавно набрать раствор обратно в шприц. Можно также смешивать Луверис® и фоллитропин альфа в качестве альтернативы раздельному введению каждого препарата. После растворения препарата Луверис®, набрать раствор обратно в шприц и повторно ввести его в контейнер с препаратом фоллитропина альфа. Как только препарат растворится, набрать раствор обратно в шприц. Осмотреть его на предмет наличия твердых частиц как и в предыдущем случае и не использовать раствор, если он не прозрачен. В 1 мл растворителя можно растворить до 3 фл. с препаратом. Заменить иглу на тонкую и выпустить пузырьки воздуха: если в шприце видны пузырьки воздуха, направить шприц иглой вверх и осторожно постучать по нему, пока весь воздух не скопится вверх. Плавнo надавить на поршень, чтобы удалить воздух. Ввести раствор сразу. Лечащий врач или медсестра посоветуют, куда производить инъекцию (например в предплечье, переднюю поверхность бедра). Протереть выбранную область тампоном, смоченным спиртом. Собрать кожу в складку и быстрым движением ввести иглу под углом 45–90°. Ввести препа-

рат под кожу. Не вводить содержимое непосредственно в вену. Вводить раствор путем плавного надавливания на поршень. Использовать столько времени, сколько потребуется, чтобы ввести весь раствор. Сразу после этого вынуть иглу и круговыми движениями протереть кожу тампоном, смоченным спиртом.

Выбросить все использованные предметы: как только закончено введение препарата, немедленно поместить все иглы и пустые стеклянные емкости в контейнер для острых предметов. Неиспользованный раствор должен быть выброшен.

Влияние на вождение автомобиля и управление другими механизмами. Не влияет.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 75 МЕ. По 75 МЕ лутропина альфа во флаконах бесцветного прозрачного стекла тип I (Евр. Ф.) вместимостью 3 мл, укупоренных резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой типа «Flip off».

По 1 мл растворителя (вода для инъекций) во флаконах из бесцветного прозрачного стекла тип I (Евр. Ф.) вместимостью 2 мл, укупоренных резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой типа «Flip off».

По 1, 3 или 10 флаконов лиофилизата в комплекте с растворителем (1, 3 или 10 флаконов) в пластиковом контейнере помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

Лутропин альфа*
(Lutropin alfa*)

📁 Синонимы

Луверис®: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (МЕРК СЕРОНО) ... 365

МАГНЕРОТ® (MAGNEROT®)

Магния оротат 371

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
(Германия)



табл. 500 мг,
бл. 10, пач. картон. 5
Магнерот®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

✦ **Таблетки** 1 табл.

активное вещество:

магния оротата дигидрат 500 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный — 2,5 мг; кармеллоза натрия — 10 мг; МКЦ — 67,5 мг; крахмал кукурузный — 22,5 мг; повидон К30 — 30 мг; лактозы моногидрат — 50 мг; натрия цикламат — 1,5 мг; тальк — 18,75 мг; магния стеарат — 1,63 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фасками на обеих сторонах и риской на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат магния. Магний является макроэлементом, необходим для обеспечения

многих энергетических процессов, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Магний принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу. Особый интерес магний представляет как естественный физиологический антагонист кальция. Магний контролирует нормальное функционирование клеток миокарда, участвует в регуляции сократительной функции миокарда. В стрессовых ситуациях выводится повышенное количество свободного ионизированного магния, в связи с чем дополнительное количество магния способствует повышению резистентности к стрессу.

Дефицит магния приводит к нейромышечным нарушениям (моторная и сенсорная повышенная возбудимость, судороги, парестезия), психическим изменениям (состояние депрессии, спутанности сознания и галлюцинации), сердечно-сосудистым заболеваниями (желудочковая экстрасистолия, тахикардия, повышенная чувствительность к сердечным гликозидам). Дефицит магния в период беременности увеличивает вероятность токсикоза и преждевременных родов. Соли оротовой кислоты участвуют в процессе обмена веществ. Кроме того, соли оротовой кислоты необходимы для фиксации магния на АТФ в клетке и проявления его действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывается приблизительно 35–40% от принятой дозы. Гипомагниемия стимулирует всасывание ионов магния. Присутствие солей оротовой кислоты способствует улучшению всасывания магния. Магний выводится почками, выведение уменьшается при дефиците магния и увеличивается при его избытке.

ПОКАЗАНИЯ. В комплексном лечении и в качестве профилактики применяют при следующих заболеваниях:

- инфаркт миокарда;
- стенокардия;

- хроническая сердечная недостаточность;
- аритмии сердца, вызванные дефицитом магния;
- спастические состояния — боли и спазмы мышц (в т.ч. ангиоспазм);
- атеросклероз;
- артериит;
- нарушение липидного обмена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- нарушения функции почек;
- мочекаменная болезнь;
- предрасположенность к образованию кальциево-магниево-аммониево-фосфатных камней;
- цирроз печени с асцитом;
- непереносимость лактозы;
- дефицит лактазы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 18 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Возможно применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям, поскольку в эти периоды потребность в магнии значительно увеличивается. Если его содержание не сбалансировано, то это может привести к серьезным осложнениям, в т.ч. невынашиванию беременности.

Применение препарата при беременности и в период лактации возможно, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, до еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Назначают по 2 табл. 3 раза в день в течение 7 дней, затем — по 1 табл. 2–3 раза в сутки ежедневно. Продолжительность курса — не менее 4–6 нед. При необходимости Магнерот® можно применять длительное время.

При ночных судорогах икроножных мышц рекомендуется принимать по 2–3 табл. вечером.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны ЖКТ: неустойчивый стул и диарея (при приеме высоких доз), которые обычно проходят самостоятельно при снижении дозы препарата.

Аллергические реакции.

Если любые из указанных побочных эффектов усугубились или появились любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме магнийсодержащих препаратов с препаратами железа, натрия фторида и тетрациклинами может снижаться абсорбция последних. Поэтому следует принимать препараты с интервалом 2–3 ч.

Пероральные контрацептивы, диуретики, миорелаксанты, ГКС, инсулин снижают эффект препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При нормальной функции почек прием магния внутрь не вызывает токсических реакций. Отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от концентрации магния в сыворотке крови.

Симптомы: снижение АД, тошнота, рвота, депрессия, замедление рефлексов, угнетение дыхания, кома, остановка сердца, анурический синдром.

Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Магнерот® можно применять длительное время. Следует учитывать, что к дефициту магния в организме могут приводить заболевания ЖКТ, потребление пищи продуктов со сниженным содержанием магния, занятия спортом (из-за повышенного потоотделения), хронический алкоголизм (из-за уменьшения резорбции магния в почечных канальцах и усиления выведения ионов магния из организма), прием некоторых ЛС (сердечные гликозиды,

аминогликозидные антибиотики, пероральные контрацептивы, диуретики, слабительные, ГКС), состояния, требующие повышенного потребления магния (гиподинамия, стресс, беременность и лактация), длительное пребывание на солнце.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 500 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 2 или 5 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Магния опотам (Magnesium orotate)

Синонимы

Магнерот®: табл. (Wörwag

Pharma GmbH & Co. KG) 369

МАСТОДИНОН® (MASTODYNON®)

Bionorica (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

★ Капли для приема

внутри 100 г

активные вещества:

Vitex agnus castus

(*Agnus castus*) D1 20 г

Caulophyllum

thalicroides D4 10 г

Cyclamen europaeum

(*Cyclamen*) D4 10 г

Strychnos ignatii

(*Ignatia*) D6 10 г

Iris versicolor (Iris) D2 20 г



капли для приема внутрь, фл.-кап.
темн. стекл. 50 мл, пач. картон. 1

Мастодион®

Lilium lancifolium
(*Lilium tigrinum*) D3. 10 г
вспомогательные вещества: этанол — 47–53 об.%

★ **Таблетки. 1 табл.**

активные вещества:

Vitex agnus castus
(*Agnus castus*) 162 мг
Caulophyllum
thalictrifolium D4 81 мг
Cyclamen europaeum
(*Cyclamen*) D4. 81 мг
Strychnos ignatii
(*Ignatia*) D6 81 мг
Iris versicolor (*Iris*) D2. . . . 162 мг
Lilium lancifolium
(*Lilium tigrinum*) D3. 81 мг

вспомогательные вещества: крахмал картофельный; магния стеарат; лактозы моногидрат

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Капли для приема внутрь: прозрачная, слегка желтоватая жидкость с ароматным запахом. Возможно легкое помутнение или выпадение незначительного осадка в процессе хранения.

Таблетки: круглые, плоскоцилиндрической формы с фаской, бежевого

цвета, возможны вкрапления светлого-коричневого цвета.

ПОКАЗАНИЯ. В качестве симптоматического средства по рекомендации врача при следующих состояниях:

- предменструальный синдром (мастодиния, напряженность молочных желез, психическая лабильность, запор, отеки, головная боль/мигрень);
- фиброзно-кистозная мастопатия;
- нарушения менструального цикла и/или бесплодие, вызванные недостаточностью желтого тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет;
- злокачественные заболевания молочных желез.

Таблетки из-за содержания лактозы противопоказаны для пациентов, страдающих унаследованной непереносимостью галактозы, генетическим дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности и грудном вскармливании.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь, с небольшим количеством жидкости по 30 капель или по 1 табл. 2 раза в день (утром и вечером) на протяжении не менее 3 мес, без перерыва в период менструации. Улучшение наступает, как правило, через 6 нед. Если после прекращения приема жалобы возобновляются, то терапию следует продолжить после консультации с лечащим врачом.

Перед употреблением каплефлакон взбалтывать.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции.

В очень редких случаях возможны боли в желудке, тошнота, небольшое увеличение веса, зудящие экзантемы, угри, головная боль, а также в связи с



капли для приема внутрь,
фл.-кап. темн. стекл. 100 мл,
пач. картон. 1
Мастодинон®

содержанием *Agnus castus*, может возникать временное психомоторное возбуждение, спутанность сознания и галлюцинации. В этих случаях следует обратиться к врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Возможно ослабление действия препарата при одновременном приеме антагонистов дофамина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если во время приема препарата наступит беременность, то прием препарата следует прекратить.

Капли из-за содержания этанола (47–53 об.%) не следует применять после успешного антиалкогольного лечения, а при заболеваниях печени их следует применять только после консультации с врачом.

В рекомендуемых дозировках не влияет на быстроту реакции при управлении транспортными средствами и механизмами.

Лечение гомеопатическими средствами не исключает применения других ЛС. Возможно легкое помутнение или выпадение незначительного осадка в процессе хранения. Это не влияет на эффективность препарата (для капель).



табл. гомеопат. бл. 20,
пач. картон. 3
Мастодинон®

Известно, что при гомеопатическом лечении такие вредные привычки, как курение и употребление алкоголя оказывают отрицательное воздействие на эффективность гомеопатического лекарства.

При длительных, неясных и повторяющихся жалобах следует посетить врача, т.к. речь может идти о заболеваниях, требующих лечения под наблюдением врача.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капли для приема внутрь: во флаконах темного стекла с дозирующим капельным устройством сверху, с навинчивающейся крышкой, предохранительным кольцом, по 30, 50 или 100 мл; Каждый флакон-капельницу помещают в пачку картонную.

Таблетки: в блистерах по 20 шт.; в пачке картонной 3 или 6 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

Мельдоний* (Meldonium*)

Синонимы

Кардионат: капс., р-р
д/ин. (STADA CIS)..... 296

М

МЕНОПУР® (MENOPUR)**Менотропины** 378*Ferring Pharmaceuticals B.V.
(Нидерланды)***ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ****Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ** 1 фл*активное вещество:*
менотропины..... 75 МЕ

что соответствует 75 МЕ ФСГ, 75 МЕ ЛГ

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 20 мг; полисорбат-20 — 0,1 мг; натрия гидроксид 0,0008–0,003 мг; хлористоводородная кислота 0–0,0005 мг ампула растворителя (0,9% раствор натрия хлорида); натрия хлорид — 9 мг, хлористоводородная кислота 0,007 мг — 0,02 мг; вода для инъекций — до 1 мл**ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.** *Лиофилизат:* белая или почти белая лиофилизированная масса; растворитель: бесцветный прозрачный раствор.**ФАРМАКОДИНАМИКА.** Менопур® является препаратом менопаузального гонадотропина человека (МГЧ) высокой степени очистки. Препарат относится к группе менотропинов, содержит ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1, полученные экстрагированием из мочи женщин в период постменопаузы. Менопур® стимулирует рост и созревание фолликулов яичника, повышает уровень эстрогенов, стимулирует пролиферацию эндометрия. Лечение препаратом Менопур® обычно сочетается с введением препаратов человеческого ХГ (чХГ) для индукции окончательного созревания фолликулов и наступления овуляции.**ФАРМАКОКИНЕТИКА.** *Всасывание.* $C_{\max}$ ФСГ в плазме достигается в течение 7 ч после п/к или в/м введения. Распределение. V_d после повторных доз 150 МЕ в течение 7 дней составляет $8,9 \pm 3,5$ МЕ/л при п/к введении и $8,5 \pm 3,2$ МЕ/л при в/м введении.*Метаболизм.* Не изучался.*Выведение.* Концентрация ФСГ в крови снижается постепенно. $T_{1/2}$ составляет (30 ± 11) ч при п/к и (27 ± 9) ч при в/м введении. Выводится преимущественно почками.**ПОКАЗАНИЯ.** *У женщин:*

- ановуляция при синдроме поликистозных яичников (при неэффективности терапии кломифеном);
- контролируемая гиперстимуляция яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

У мужчин:

- стимуляция сперматогенеза при азооспермии или олигоастеноспермии, обусловленных первичным или вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом (в сочетании с препаратами чХГ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- персистирующее увеличение яичников, киста яичников (не обусловленные синдромом поликистозных яичников);
- аномалии развития половых органов, миома матки, несовместимая с беременностью;
- метроррагия и другие кровотечения неясной этиологии;
- рак яичников, матки и/или молочной железы;
- рак предстательной железы, опухоль яичек;
- высокая концентрация ФСГ при первичной яичниковой недостаточности;
- беременность и период лактации;
- опухоли гипоталамо-гипофизарной области;
- андрогенозависимые опухоли;

- гиперчувствительность к препарату или его компонентам.

При наличии одного из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно следует проконсультироваться с врачом.

С осторожностью: см. «Особые указания».

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Менопур® противопоказан беременным и кормящим женщинам.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/м или п/к. Подкожный способ введения предпочтительнее, т.к. он обеспечивает наибольшее всасывание лекарственного вещества. Лечение препаратом следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующую специализацию и опыт лечения бесплодия.

Рекомендации по приготовлению раствора: раствор для инъекции должен быть приготовлен непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя. Следует избегать резкого встряхивания. Раствор не пригоден для использования, если в нем содержатся нерастворенные частицы или он непрозрачен. Доза препарата, описанная ниже, является одинаковой как для подкожного, так и для внутримышечного способа введения. Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от реакции яичников. Для этого необходим мониторинг ответа яичников на проводимую терапию в виде УЗИ отдельно, а предпочтительнее, в комбинации с динамическим измерением концентрации эстрадиола.

У женщин, если не предписано иное, то рекомендуется следующая схема лечения:

Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников):

Целью лечения препаратом Менопур® является развитие одного зрелого фолликула, из которого после введения препаратов чХГ выйдет ооцит. Лечение

обычно начинают в первые 7 дней менструального цикла с дозы 75–150 МЕ (1–2 флакона препарата) в сутки в течение недели. При отсутствии реакции яичников, доза постепенно увеличивается на 37,5 МЕ не чаще 1 раза в неделю до регистрации повышения уровня эстрогенов в крови или роста фолликулов, но не более чем на 75 МЕ. Максимальная суточная доза не должна превышать 225 МЕ. Если терапевтический ответ не достигнут в течение 4 нед, следует прекратить лечение и начать новый цикл с более высоких начальных доз. Пациентам рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции до наступления следующей менструации. Если оптимальный ответ на проводимую терапию достигнут, следует сделать однократную инъекцию 5000–10000 МЕ чХГ на следующий день после введения последней дозы препарата Менопур®. Пациентке рекомендуются половые контакты или проведение процедуры внутриматочного оплодотворения в день введения чХГ и на следующий день после введения.

Для стимуляции роста множественных фолликулов при проведении ВРТ Менопур® следует назначать примерно через 2 нед после начала лечения агонистами ГнРГ. Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Менопур® составляет 150–225 МЕ в течение первых 5 дней лечения. При отсутствии реакции яичников доза может постепенно увеличиваться. Изменение дозы не должно превышать 150 МЕ за один раз. Максимальная суточная доза препарата Менопур® не должна превышать 450 МЕ, в большинстве случаев не следует вводить препарат более 20 дней. Если схема лечения не предполагает предварительного применения агонистов ГнРГ, введение препарата Менопур® следует начинать на 2-й или 3-й день менструального цикла. Рекомендован способ введения и такие же дозы препарата, которые были описаны выше. При достижении оптимального ответа на

проводимую терапию, следует сделать однократную инъекцию 10000 МЕ чХГ для индукции окончательного созревания фолликула и подготовки выхода полноценной яйцеклетки. Пациентов следует тщательно наблюдать в течение 2 нед после введения чХГ. При чрезмерной реакции на лечение препаратом Менопур® терапию следует прекратить, отказаться от введения чХГ и использовать барьерные методы контрацепции до наступления следующей менструации.

У мужчин если не предписано иное, то рекомендуется следующая схема лечения:

При гипогонадотропном гипогонадизме для стимуляции сперматогенеза препарат Менопур® назначается, если предшествующая терапия препаратами чХГ вызвала лишь андрогенную реакцию без признаков усиления сперматогенеза. В этом случае лечение продолжается путем введения 2000 МЕ чХГ 2 раза в неделю вместе с инъекциями препарата Менопур® по 75 МЕ 3 раза в неделю. Лечение по этой схеме следует продолжать минимум в течение 4 мес, при неэффективности лечение продолжают, вводя препарат чХГ по 2000 МЕ 2 раза в неделю, и 150 МЕ препарата Менопур® 3 раза в неделю. Состояние сперматогенеза следует оценивать ежемесячно, и при отсутствии положительных результатов в течение последующих 3 мес лечение следует прекратить.

При идиопатической нормогонадотропной олигоспермии вводится ежедневно 5000 МЕ чХГ и 75–150 МЕ препарата Менопур® 3 раза в неделю в течение 3 мес.

Для стимуляции сперматогенеза вводится по 1000–3000 МЕ чХГ 3 раза в неделю до нормализации концентрации тестостерона в крови. После этого в течение нескольких месяцев 3 раза в неделю по 75–150 МЕ препарата Менопур®.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Часто (от $>1/100$ до $<1/10$)

Со стороны мочеполовой системы: синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), боли внизу живота.

Со стороны нервной системы: головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, тошнота, метеоризм.

Общие реакции и реакции в месте введения: боль, отек и раздражение в месте инъекции.

У мужчин может наблюдаться гинекомастия.

Наиболее серьезным побочным действием является СГЯ и связанные с ним осложнения: тромбоэмболический синдром и перекручивание яичников. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или развились любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Препарат не следует смешивать в одном шприце с другими ЛС.

Совместное использование препарата Менопур® и кломифена цитрата может привести к усиленному росту фолликулов, хотя клинических данных о сочетанном применении этих препаратов нет. При назначении агонистов ГнРГ для снижения собственной активности гипофиза следует назначать Менопур® в более высоких дозах, чтобы достичь желаемой реакции фолликулов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* случаи передозировки неизвестны, однако в таких ситуациях следует ожидать развитие СГЯ и тромбоэмболических осложнений. Симптомы СГЯ — увеличение яичников, боли внизу живота, тошнота, рвота, диарея, увеличение массы тела, олигурия, асцит, гидроторакс, гемоперитонеум, гемоконцентрация, одышка

Лечение: обычно не требуют дополнительного лечения и проходят самостоятельно в течение 2–3 нед. Подробнее см. раздел «Особые указания».

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед началом лечения рекомендуется провести анализ спермы полового партнера; при необходимости провести лечение гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии, опухолей гипофиза или гипоталамуса. Гинекологический осмотр при увеличении яичников проводят очень осторожно во избежание разрыва кист яичников.

После стимуляции созревания фолликулов и овуляции повышается возможность возникновения многоплодной беременности при естественном зачатии. В случае проведения ВРТ вероятность возникновения многоплодной беременности зависит от числа введенных ооцитов.

Следует иметь в виду возможность возникновения эктопической беременности, особенно при заболеваниях маточных труб в анамнезе. Частота ранних и самопроизвольных абортс при беременности, наступившей после лечения препаратом Менопур®, выше, чем у здоровых пациенток, но сравнима с таковой при бесплодии другой этиологии.

Не установлена связь между применением препарата Менопур® и возникновением или развитием доброкачественных или злокачественных новообразований репродуктивных органов.

Частота возникновения врожденных аномалий развития у новорожденных при проведении ВРТ несколько выше, чем при зачатии естественным путем. Однако это скорее связано с индивидуальными особенностями родителей (возраст, характеристики спермы и т.д.), чем с препаратом Менопур®.

Следует помнить, что у пациенток с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² повышается риск развития тромбоэмболических осложнений.

Лечение препаратами менотропинов может приводить к развитию СГЯ, который становится клинически выраженным после введения препаратов чХГ и проявляется в формировании кист яичников большого размера. Это сочетается с накоплением жидкости в брюшной полости (асцит), плевральной полости (гидроторакс), сопровождается снижением объема выделяемой мочи (олигурия), снижением кровяного давления (гипотензия) и закупоркой кровеносных сосудов (тромбоэмболический феномен). Наиболее часто СГЯ возникает на 7–10-й день после овуляции, стимулированной введением чХГ, (реже — при проведении ВРТ).

При первых признаках СГЯ (боль в животе, пальпируемые врачом или определяемые ультразвуком объемные образования внизу живота) лечение следует немедленно прекратить!

При наличии беременности вышеописанные явления обостряются, и увеличивается их продолжительность, что может угрожать жизни пациентки. В случаях развития СГЯ не следует вводить препарат чХГ с целью овуляции. При проведении ВРТ риск возникновения СГЯ может быть снижен, если аспирируется содержимое всех фолликулов до наступления овуляции.

В период лечения у мужчин с высокой концентрацией в крови ФСГ менотропины неэффективны.

Менопур® не оказывает отрицательного воздействия на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

Флакон с лиофилизатом: по 75 МЕ лиофилизата во флаконе бесцветного стекла типа 1, укупоренный резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышкой типа «флип-офф».

Ампула с растворителем: по 1 мл раствора в ампулах бесцветного стекла типа 1 с возможным цветным кодированием в виде цветной точки и/или

одного или нескольких колец. По 5 фл. лиофилизата и 5 ампул растворителя в картонную ячейковую упаковку. 1 или 2 ячейковые упаковки в картонной коробке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Менотропины (Menotropins)

✎ *Синонимы*

Менопур®: лиоф. д/р-ра
для в/м введ. (Ferring
Pharmaceuticals B.V.) 374

Метопролол* (Metoprolol*)

✎ *Синонимы*

Эгилок®: табл. (EGIS
Pharmaceuticals PLC) 617

Метформин* (Metformin*)

✎ *Синонимы*

Глюкофаж®: табл. п.п.о.
(Takeda) 210
Глюкофаж® Лонг: табл.
пролонг. (Takeda) 215

Миглустат (Miglustat*)

✎ *Синонимы*

Завеска®: капс. (Actelion
Pharmaceuticals) 283



DIZHAFARM

МИЛАЙФ® (MILIFE®)

МИЛАЙФ+СЕЛЕН (MILIFE®)

МИЛАЙФ+ЯНТАРЬ (MILIFE®)

МИЛАЙФ® (MILIFE®)

Гриба фузариум биомасса 226

ДИЖАФАРМ (Россия)

✎ *Общее описание*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Милайф®

✦ Таблетки 1 табл.
биомасса мицелия гриба *Fusarium sambucinum* 0,2 г
вспомогательные вещества: сахар молочный; сахар-рафинад; крахмал картофельный; кальций стеариновоокислый

Порошок для приема

внутри и наружного применения 1 пак.
биомасса мицелия гриба *Fusarium sambucinum* 1 г

Субстанция

Милайф® + селен

✦ Капсулы 0,18 г 1 капс.
активное вещество:
биомасса мицелия гриба *Fusarium sambucinum*
«Милайф + селен» 0,18 г

Милайф® + янтарь

✦ Капсулы 0,2 г 1 капс.
активное вещество:
биомасса мицелия гриба *Fusarium sambucinum*
«Милайф + янтарь» 0,2 г



табл. 0,2 г, бан. полимерн. 30,
пач. картон. 1

Милайф®

ФАРМАКОДИНАМИКА. Спектр действия получаемых эффектов при применении препарата настолько широк, что позволяет классифицировать его в качестве системного препарата, обнаруживающего и восстанавливающего нарушения информационных (восстановление корректных генетических репликаций), функциональных, обменных, энергетических связей в организме, активизируя восстановительные, репаративные процессы на разных уровнях. Такие возможности препарата обусловлены мощным антиоксидантным действием (блокада заключительных этапов окислительного стресса). Обладает неспецифическим и специфическим противовирусным действием.

Разнообразие биологически активных соединений, приближающихся по химическому составу к сложной мембранной структуре клетки человека, определяет мультивалентность влияния Милайфа® на обменно-эндокринно-иммунные процессы, оказывая корректирующее влияние на все виды обмена и гомеостаз в целом. Представляет собой биомассу монокультуры высшего гриба *Fusarium sambucinum*, штамм ВСБ-917. Содержит низкомолекулярные полипептидные комплексы, олигопептидные соединения, щелочные олигопептиды, 20 аминокислот, в т.ч. все незаменимые аминокислоты, на долю которых приходится до 45% общего количества аминокислот препарата (табл. 1).

Таблица 1

Аминокислота	Содержание, %
Незаменимые аминокислоты	
Лизин	2,3-3,3
Метионин	0,7-0,9
Триптофан	0,3-0,5
Валин	1,8-2
Фенилаланин	1,1-1,4
Лейцин	2-2,5

Аминокислота	Содержание, %
Изолейцин	1-1,5
Тирозин	1,1-1,7
Треонин	1,8-2,2
Цистин	0,4-0,5
Заменимые аминокислоты	
Аргинин	2-2,4
Гистидин	0,6-1,5
Аспарагиновая кислота	2,6-3,9
Глутаминовая кислота	4-5,2
Аланин	2,4-3,6
Серин	1,4-2
Пролин	0,8-1,5
Глицин	1,4-2,1

В углеводный состав препарата входят биологически активные полисахариды (гликаны: глюканы, галактоманнаны, полисахарид лентинан, это молекула В-1,6-1,3-Д глюкана). Кроме того, в состав Милайфа® входят оксамидовая, яблочная, лимонная, янтарная и другие органические кислоты.

В липидной фракции препарата содержатся фосфолипиды, стерины, глицериды, жирные кислоты и убикиноны (табл. 2).

Таблица 2

Компоненты	Содержание, мг/г
Фосфолипиды	
Фосфотидилсерин	0,8-0,9
Фосфотидилхолин (лецитин)	7,82-10,26
Фосфотидилэтаноламин (кефалин)	3,24-4,32
Стерины	
22,23-Дигидроэргостерин	1,23-1,97
Эргостерин	1,29-2,06
5-Дигидроэргостерин	0,26-0,41
Ненасыщенные жирные кислоты	
Пальмитолеиновая С (16:1)	0,42-1,05
Олеиновая С (18:1)	7,94-18,05

Компоненты	Содержание, мг/г
Линолевая С (18:2)	14,6–26,75
Линоленовая С (18:3)	1,56–3,6
Убихиноны Q ₉ и Q ₁₀	0,09–0,2

Более 50% жирных кислот, входящих в состав препарата Милайф®, приходится на долю эссенциальных — линолевой и линоленовой, которые не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей.

Милайф® содержит полный комплекс витаминов группы В (табл. 3).

Таблица 3

Витамин	Содержание, мкг/г
В ₁ (тиамин)	8–15
В ₂ (рибофлавин)	50–70
В ₃ , РР (никотиновая кислота)	230–380
В ₄ (холин)	следы
В ₅ (пантотеновая кислота)	38–61
В ₆ (пиридоксин)	10–20
В ₉ (фолиевая кислота)	10–15
Биотин	1–2
В ₁₂ (цианокобаламин)	7–8

Милайф® содержит сбалансированный набор макро- и микроэлементов (табл. 4) в легкоусвояемой форме органических соединений и комплексов.

Таблица 4

Макроэлемент/микроэлемент	Содержание
Натрий	0,8–1,7 мг/г
Калий	15,9–22,8 мг/г
Кальций	20–39,9 мг/г
Магний	2,1–3,8 мг/г
Фосфор	11,1–23,8 мг/г
Железо	0,5–0,8 мг/г
Цинк	25,3–61 мкг/г
Медь	10,9–19 мкг/г
Марганец	28–59 мкг/г
Кобальт	1–3 мкг/г
Никель	2–10 мкг/г
Хром	3,4–8 мкг/г
Молибден	1–3 мкг/г

С первых дней приема позитивная активность Милайфа® начинает проявляться на молекулярно-клеточном уровне в тех органах и системах, которые имеют самые глубокие и грубые нарушения и восстанавливают их до нормы избирательно и последовательно.

Милайф®, воздействуя на мезодиэнцефальные структуры мозга, находит «Locus minoris» («место наименьшего сопротивления») в организме и действует на него избирательно и последовательно.

Милайф® обладает общеукрепляющим и адаптогенным действием, повышает устойчивость организма к воздействию эндоэкологической среды, повышает резистентность организма к стрессовому воздействию, предотвращая вторичные постстрессовые последствия. Повышает умственную и физическую работоспособность, а также ускоряет восстановление после перенесенных нагрузок и заболеваний различной этиологии.

Препарат Милайф® увеличивает пролиферативную активность (активность деления) в клетках и контролирует клеточный цикл, запускает ускоренную систему апоптоза в дефектных клетках, что ведет к замедлению накопления мутаций.

Комплекс полипептидов, содержащийся в препарате Милайф®, взаимодействует с мембранными структурами атипичных клеток и инициирует механизм апоптоза.

Милайф® освобождает клетки от генетически избыточной (экстрахромосомной) ДНК в результате усиления везикулярного трафика (внутри межклеточный транспорт в мембранных пузырьках). Результатом этого является подавление дефектных и увеличение точности репликации существующих последовательностей в ДНК, что и позволяет применять препарат Милайф® для профилактики онкопроцесса и для подавления про-

грессии злокачественных клеток при онкотерапии.

Один из положительных эффектов действия Милайфа на различные опухоли — это подавление кровотока в опухоли, противоопухолевый эффект достигается нарушением микроциркуляции. В результате достигнутого положительного лечебного эффекта одновременно улучшается общее состояние больного, восстанавливаются гемодинамические показатели и функции жизненно важных систем организма, в ряде случаев можно достигнуть полного разрушения опухоли. Увеличение скорости регрессии опухоли имеет реальные клинические перспективы, так как уменьшение линейных размеров и объемов опухоли обеспечивает улучшение локального статуса и повышает показатель первичной излеченности.

У человека встречается более сотни видов опухолей и каждая отличается от другой. Рак возникает, когда организм теряет строгий контроль над ростом, величиной и подвижностью своих клеток, это приводит к безудержному их размножению и проникновению в соседние ткани. В результате эти клетки рано или поздно попадают в лимфатическое либо кровяное русло, что приводит к их распространению — метастазированию и образованию дочерних опухолей.

Злокачественные опухоли относятся к группе заболеваний, генез которых имеет отношение к подавлению апоптоза. Иммунная система не распознает такие клетки, так как опухоль во время своего роста продуцирует вещества, угнетающие иммунную систему и маскируют опухоль, которую обнаруживают на поздних стадиях развития онкологического процесса. При приеме препарата Милайф® по схемам все выше перечисленные процессы не возникают.

Милайф® активизирует активность дендритной клетки (дендритные клетки (Dendritic cells (DCs) — это гетеро-



генная популяция антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения) за счет иммуномодулирующей активности бета-1,3/1,6-глюканов, она выступает посредником для других иммунных клеток, непосредственно выполняющих функцию иммунной защиты: обнаруживающих и уничтожающих чужеродную клетку или возбудителя, из которых впоследствии может развиваться рак.

Скорректированная Милайфом иммунотерапия сегодня рекомендуется как поддерживающая, в комплексе с химиотерапией и лучевой терапией.

Таким образом, при использовании индуктора апоптоза препарата Милайф® у больных, получавших сочетанную лучевую терапию, отмечается выраженный лечебный эффект и отсутствие явлений интоксикации.

Милайф+селен активизирует ген P53, ответственный за окислительно-восстановительные реакции, входит в состав ферментов, осуществляющих детоксикации в клетках, нейтрализующих свободные радикалы.

Милайф+янтарная кислота задерживает клеточное старение организма, органов лимфоидного ряда от 45 до 60 %.

Милайф® обладает биорегулирующим разнонаправленным эффектом, способным усилить слабую, ослаблять сильную или оставлять без изменения нормальную реакцию иммунной системы.

В результате экспериментальных исследований и клинических испытаний установлено, что Милайф® воздействует на иммунокомпетентные органы, способствует нормализации показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета. Вызывает эффект колониестимулирующего фактора в иммунокомпетентных органах, увеличивая в 1,7–2,1 раза обновление лимфоидных клеток. Восстанавливает весь интерлейкиновый ряд (с ИЛ-1 до ИЛ-18). Как индуктор альфа-, бета- и гамма-интерферона, фактора некроза опухоли (альфа/бета), препарат повышает число естественных киллеров (CD16), повышает количество В-лимфоцитов, увеличивает иммунорегуляторный индекс (соотношение хелперов и супрессоров) за счет увеличения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) и Т-хелперов (CD4).

Учитывая воздействие препарата Милайф® на иммунокомпетентные органы и усиление везикулярного трафика, нейроиммунная система способна распознавать патологические изменения в клетке и причину данных изменений, в частности вирус. Следствием этого является специфическое и неспецифическое противовирусное действие препарата. Препарат Милайф® позволяет индуцировать клеточный и гуморальный иммунитет за счет увеличения цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), которые узнают презентированные антигены за счет восстановления функции белков основного комплекса гистосовместимости (МНС) и лизируют инфицированные клетки. Милайф® обладает прямым вирулицидным действием, т.е. уничтожает вирус, действуя непосредственно на его структуру, даже если вирус находится в латентной форме. Способствует элимина-

ции вируса, за счет устранения клеток, продуцирующих вирус. На фоне действия препарата В-лимфоциты образуют широкий спектр растворимых антител, нейтрализующих вирус, и поддерживают иммунный ответ за счет увеличения количества активных В-лимфоцитов длительной памяти и увеличения длительности персистирующей экспрессии антигена вируса. Препарат способствует даже инаktivации вируса до того момента, когда у него появился шанс инфицировать новые клетки хозяина. Образованные антитела мобилизуют систему воспаления, включая систему комплемента, нейтрофилы и моноциты. Таким образом, даже когда антитела не нейтрализуют вирус непосредственно, существует возможность того, что другие эффекторные функции антител будут усилены за счет использования системы воспаления. Препарат не позволяет вирусу приобретать свойства резистентности и эволюционировать.

Широкий спектр противовирусной активности препарата свидетельствует о наличии выраженных иммунологических механизмов действия, что подтверждено исследованиями проведенными в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея и НИИ вирусологии и эпидемиологии им. Ивановского.

Препарат Милайф® обладает специфической активностью по отношению к *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium malariae* как при профилактической схеме приема, так и при приеме препарата через 72 и 96 ч после инфицирования. Полученные данные о высокой специфической активности препарата Милайф® в отношении *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium malariae* согласуются с данными о выраженной противовирусной и иммуностимулирующей активности препарата Милайф® при экспериментальной гриппозной инфекции, инфекциях вызванных вирусами энце-

фалитов и другими вирусами, и подтверждают его противопаразитарное действие (желтая лихорадка, малярия, токсоплазмоз и лейшманиоз).

Милайф® оказывает гепатопротекторное действие, нормализует нарушенную дезинтоксикационную и белковообразующую функцию печени за счет активации многих изоформ цитохрома P450.

Милайф® не содержит допинговых компонентов (Экспертное заключение № S068S антидопингового центра от 24 мая 2008 г.) и может быть рекомендован для широкого применения в спортивной медицине.

На основании проведенных работ можно констатировать, что Милайф® при курсовом применении восстанавливает физическую и умственную работоспособность спортсменов, обладает моделирующим действием на клинические, биохимические и иммунологические показатели крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь препарат быстро всасывается. Максимальная активность достигается через 90 мин. Биодоступность практически полная. Степень связывания с белками плазмы составляет до 6%, объем распределения — 1,8–1,9 л/кг. Препарат быстро проникает в ткани, органы и биологические жидкости организма — сердечную мышцу и клапаны сердца, печень, селезенку, надпочечники, почки, желчный пузырь, поджелудочную железу, матку, предстательную железу, кости, брюшную и плевральную полости, слюну, мокроту. Концентрация Милайфа® в тканях и органах выше концентрации в плазме крови. Препарат выводится преимущественно с мочой (до 70% в течение 72 ч) и частично с желчью — до 25%.

ПОКАЗАНИЯ

- синдром хронической усталости и иммунной дисфункции;
- комплексная терапия для лечения вирусных и токсических поражений печени (в т.ч. алкогольного генеза);

- иммунодефицит и иммунодепрессия;
- комплексная терапия при лечении аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреозит, сахарный диабет);
- в качестве лечебно-профилактического средства при гриппозной, латентных формах герпетической (6 типов герпеса), хламидийной, уреаплазмозной инфекциях; инфекциях ВИЧ и гепатита С, а также при инфекциях, вызванных возбудителями желтой лихорадки и малярии;
- проведение лучевой и химиотерапии у онкологических больных;
- период предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации;
- нейроэндокринные нарушения (мастопатия, дисфункции яичников и их кистозные изменения, миома матки, эндометриоз, бесплодие);
- различные проявления климактерического синдрома;
- лицам, занимающимся физической культурой и спортом (любые возрастные категории — от юниорского до ветеранского возраста) в тренировочных и соревновательных циклах, в качестве средства, увеличивающего работоспособность и повышающего порог утомляемости;
- реабилитация спортсменов после перенесенных травм и при выходе из «большого» спорта.
- задержка клеточного старения от 40–60% по органам лимфоидного ряда и повышение сексуальной активности, как женщин, так и мужчин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- заболевания печени и почек (терминальные стадии цирроза печени и хронической почечной недостаточности).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Во время беременности и в период грудного вскармливания на основании результатов длительных

клинических наблюдений рекомендована доза по 100 мг 3 раза в день, а при возникновении интеркуррентных заболеваний (ОРВИ, грипп и т.п.) — по 1 г 6 раз в течение 3–4 дней.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Субстанция:* для приготовления раствора с целью обработки раневых поверхностей и трофических язв 1 г препарата разводят в 50 мл дистиллированной воды.

Таблетки: *сублингвально* (рассасывать), после еды.

Капсулы: *внутрь*, после еды.

В процессе исследования действия препарата были отработаны две дозировки, которые оказывают воздействие на системы организма и организм в целом — 50 мг и 1 г.

Применение различных дозровок и их чередование определяется конкретными профилактическими и лечебными задачами. При дозе 100 мг 3 раза в сутки обнаруживаются и восстанавливаются нарушенные связи в организме на молекулярном и субмолекулярном уровне, субъективно это проявляется различными клиническими симптомами хронической патологии, имеющейся у человека. При дозе 1 г от 6 до 12 раз в сутки непосредственно осуществляется положительное воздействие на патологический очаг и происходит замена дефектных клеток, субъективно — купирование клинических проявлений. Подбор схемы приема препарата Милайф® индивидуален и зависит от исходного статуса (иммунологический, нейрогуморальный и т.п.).

Стартовая схема приема препарата Милайф®:

1. С 1 по 7-й день: по 100 мг 3 раза в день. Прием пробиотиков (бифидо- и лактобактерий) в течение 14 дней.

2. С 8 дня в течение 1 месяца (продолжительность приема и дозировки согласовываются с врачом): понедельник, вторник, среда — по 100 мг 3 раза в день; четверг, пятница, суббота, вос-

кресенье — по 1 г (1капсула) 3 раза в день (качели).

3. Для женщин: интравагинально по 200 мг, в течение 30 дней (за исключением дней менструации) с 6 дня приема препарата Милайф®.

4. Витамин А (ретинол) и витамин Е (токоферол) (четверг, пятница, суббота, воскресенье).

5. Физические упражнения (занятия).

6. ОРВИ, ОРЗ по 1 капсуле каждый час 2–3 дня (если выше температура, тем чаще необходимо пить).

После приема стартовой схемы, врачом решается вопрос о необходимости дальнейшего приема препарата Милайф® по индивидуальной схеме.

Для спортсменов и лиц, интенсивно занимающихся физической культурой, стартовая схема та же, но в предстартовый и стартовый периоды доза возрастает до 12 г/сут (по 2 г 6 раз). Даная схема одобрена лабораторией клинической фармакологии и антидопингового контроля Московского научно-практического центра спортивной медицины.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Милайф® в любой дозировке не обладает ни канцерогенными, ни мутагенными, ни тератогенными, ни эмбриотоксичными свойствами. Милайф® не содержит в своем составе ксенобиотиков, консервантов и каких-либо веществ, приводящих к развитию аллергических реакций. В процессе детальных экспериментальных исследований препарата не было выявлено никаких побочных эффектов от его употребления.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Милайф® можно сочетать с антибиотиками тетрациклинового, пенициллинового ряда, цефалоспориными, макролидами, производными нитрофурана, нафтиридина, препаратами урсodeоксихолевой и хенодеоксихолевой кислот, препаратами фторхинолонового ряда, при этом снижая дозу антибиотиков на 2/3 на фоне приема Милайфа® в дозе 1,0 г 6 раз в день в течение 2–3 сут. Выявлено синергическое взаимо-

действие Милайф® с гамма-амино-бензофенилмасляной кислотой. Милайф® усиливает действие периферических вазодилаторов, антиаритмических, мембраностабилизирующих, противосудорожных, противопаркинсонических средств, НПВС, но не сочетается с производными арилкарбонной кислоты и оксикамами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. На основании 20-летнего опыта наблюдений за лицами разного пола и возраста, принимавшими препарат Милайф®, получены следующие результаты.

Отмечена нормализация уровня всех показателей (клинических и биохимических) крови.

Отмечена нормализация показателей Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы.

Изучение гормонального профиля показало коррелирующее влияние препарата Милайф® на уровень гипофизарных гормонов и гормонов яичников в I и II фазу менструального цикла, достоверный рост прогестерона в овуляторную фазу менструального цикла. Ановуляторный цикл не отмечен ни у одной из женщин репродуктивного возраста.

Полученные данные свидетельствуют о достоверной стабилизации и нормализации нейрогормонального профиля в репродуктивном кольце гипоталамус-гипофиз-надпочечники-яичники, что позволяет рекомендовать препарат Милайф® девочкам пре- и пубертатного периода с целью снятия синдрома психоэмоциональной лабильности, становления и нормализации менструального цикла.

При УЗИ выявлено уменьшение размеров субсерозно-интерстициально расположенных фиброматозных узлов вплоть до полного их лизиса, у небольшого процента женщин происходило «рождение» субмукозно расположенных фиброматозных узлов, исчезали

ячеистость структуры миометрия и кистозная дегенерация яичников.

После приема препарата выявлена положительная динамика ЭЭГ в виде нормализации альфа-ритма, появления зональных различий, исчезновения пароксизмальных изменений при функциональных нагрузках. Выявленная положительная динамика ЭЭГ свидетельствует о нормализации функционального состояния мезодиэнцефальных образований мозга на фоне приема препарата Милайф® более чем у 90% принимавших препарат.

При функциональных исследованиях сосудов головного мозга не выявлено признаков венозного стаза, улучшалось кровенаполнение зон сонных артерий, нормализовался тонус сосудов в вертебробазилярном бассейне. Милайф® улучшает микроциркуляцию не только за счет восстановления реологических свойств крови, но и за счет улучшения кровоснабжения непосредственно самой стенки сосуда (в частности эпителия).

Милайф® восстанавливает ранее нарушенные процессы нейрогуморальной регуляции и энергетических ресурсов миокарда, что выражается в улучшении контрактильной способности, функции расслабления и положительной инотропной стимуляции сердца. Восстановление биоэнергетических процессов улучшает компенсаторные возможности организма, способствующие работе сердца в более экономном режиме.

При хронических латентных формах генитального герпеса и хламидиоза был обнаружен массированный выход инфекционных агентов из клеток и последующая их элиминация, что связано с выработкой организмом «короткого» иммунитета. Это способствовало восстановлению микроскопической структуры слизистых и мышечных волокон гладкой мускулатуры.

Выявлено мощное антиоксидантное действие препарата в те же сроки. Морфологически этот эффект выра-

жался в стабилизации мышечной массы на фоне мобилизации жиров, тогда как в контрольной группе имели место признаки дезадаптации к аналогичным нагрузкам в форме тотального снижения трех морфологических показателей (массы тела, мышечной массы, массы жира).

Препарат Милайф® при курсовом применении в течение 21 дня повышает общую спортивную работоспособность спортсменов не менее чем на 30%, что выражается в увеличении времени бега до отказа на тредбане со ступенчато повышающейся физической нагрузкой.

Выявлено мощное антиоксидантное действие препарата в те же сроки. Морфологически этот эффект выражался в стабилизации мышечной массы на фоне мобилизации жиров, тогда как в контрольной группе имели место признаки дезадаптации к аналогичным нагрузкам в форме тотального снижения трех морфологических показателей (массы тела, мышечной массы, массы жира).

Препарат Милайф® при курсовом применении предотвращает повышение концентрации мочевины в крови спортсменов (статистически достоверно на 17,8%), а также понижение уровня гематокрита и лактата. Отмечалось возрастание контрактильной способности миокарда и улучшение пропульсивной работы сердца.

Была достигнута экономизация функции системы кровообращения за счет увеличения способности мышц к использованию кислорода и улучшения способности к изотоническому сокращению сердечной мышцы.

Положительная динамика отмечалась со стороны сократительной способности миокарда и фазовой структуры систолы. Удлинение периода предызгнания указывало на улучшение способности миокарда создавать необходимое напряжение для мощного сокращения. Сниженное значение внутрижелудочкового давления создавало

условия для уменьшения напряжения в стенке левого желудочка, что вместе с пониженными систолическими показателями толщины задней стенки левого желудочка и его размера способствовало некоторому снижению систолических меридиональных и циркуляторных стрессов и увеличению значений индекса функционирования структур. Оценка диастолической функции показала улучшение способности миокардиоцитов к накоплению необходимого энергетического запаса. Восстанавливает иммунологическую реактивность у спортсменов высокого класса, что выражается в нормализации сниженной концентрации иммуноглобулинов А, М и G; нормализует сниженный вследствие истощающих физических нагрузок у спортсменов, тренирующихся на развитие выносливости, уровень компонентов комплемента С3 и С4.

Благоприятно действует на звенья клеточного иммунитета (активность фагоцитов, интенсивность фагоцитоза, активность лизосом, активность моноцитов, увеличивает количество Т- и В-лимфоцитов). Нормализует факторы неспецифической защиты, такие как уровень альфа-1-гликопротеина и альфа-2-гликопротеина, в то время как концентрация серомукоида и гаптоглобина практически не изменяется.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки 0,05 г.*

В контурной ячейковой упаковке 50 шт.; в пачке картонной 2 упаковки или в банках полимерных по 50 шт.; в пачке картонной 1 банка или в пакетике 10 шт.; в пачке картонной 10 пакетиков.

Таблетки 0,2 г. В контурной ячейковой упаковке 30 шт.; в пачке картонной 2 упаковки или в банках полимерных по 30 шт.; в пачке картонной 1 банка.

Капсулы 0,05 г. В контурной ячейковой упаковке 10 шт.; в пачке картонной 2 упаковки.

Капсулы 0,18 г. В контурной ячейковой упаковке 10 шт.; в пачке картонной 3 упаковки.

Капсулы 0,2 г. В контурной ячейковой упаковке 10 шт.; в пачке картонной 3 упаковки.

Порошок для приема внутрь и наружного применения. В пакетики 1 г; в пачке картонной 6 пакетиков.

Субстанция. В пакетах двойных по 1 кг; в коробке 1 пакет или в мешках ПЭ по 5 кг; в мешке бумажном 1 мешок ПЭ.

КОММЕНТАРИЙ. Декларация о соответствии, дата регистрации 21.08.2012, регистрационный № РОСС RU.АИ53.Д01256.

Декларация о соответствии, дата регистрации 21.08.2012, регистрационный № РОСС RU.АИ53.Д01257.

Декларация о соответствии, дата регистрации 14.02.2012, регистрационный № РОСС RU.АИ53.Д01144.

Препарат запатентован в США, Англии, Франции, Германии, Швейцарии, Лихтенштейне, Японии, России. Милайф®: пор. д/наружн. прим., пак. 1 г, пач. картон. 6; Милайф®: пор. для приема внутрь, пак. 1 г, пач. картон. 6 — в процессе регистрации.

Милайф®: субст., меш. ПЭ 5 кг, меш. бум. 1; Милайф®: субст., пак. двойн. 1 кг, кор. 1; Милайф®: табл. 0,2 г, бан. полимерн. 30, пач. картон. 1; Милайф®: табл. 0,2 г, уп. контурн. яч. 30, пач. картон. 2 — в процессе перерегистрации.

**МИЛЬГАММА®
(MILGAMMA®)**

Пиридоксин* + Тиамин* + Цианокобаламин* + [Лидокаин*] 528

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения 2 мл

активные вещества:

тиамина гидрохлорид 100 мг

пиридоксина гидрохлорид 100 мг

цианокобаламин 1 мг

лидокаина гидрохлорид 20 мг
вспомогательные вещества: бензиловый спирт — 40 мг; натрия полифосфат — 20 мг; калия гексацианоферрат — 0,2 мг; натрия гидроксид — 12 мг; вода для инъекций — до 2 мл.

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный раствор красного цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Тиамин играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе тиамина пиридофосфата и АТФ. Пиридоксин участвует в метаболизме протеина и частично — в метаболизме углеводов и жиров. Физиологической функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную и нейромышечную системы. Цианокобаламин участвует в синтезе миелиновой оболочки,



р-р д/ин., ампл. темн.
стекл. 2 мл, пач. картон. 5

Мильгамма®

уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты. Лидокаин — местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После в/м введения тиамин быстро абсорбируется из места инъекции и поступает в кровь (484 нг/мл через 15 мин в первый день введения дозы в 50 мг) и распределяется неравномерно в организме при содержании его в лейкоцитах — 15%, эритроцитах — 75% и в плазме — 10%. В связи с отсутствием значительных запасов витамина в организме, он должен поступать в организм ежедневно. Тиамин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и обнаруживается в материнском молоке. Тиамин выводится с мочой в альфа-фазе через 0,15 ч, в бета-фазе — через 1 ч и в терминальной фазе — в течение 2 дней. Основными метаболитами являются: тиаминкарбоновая кислота, пирамидин и некоторые неизвестные метаболиты. Из всех витаминов тиамин сохраняется в организме в наименьших количествах. Организм взрослого человека содержит около 30 мг тиамина в виде тиамин пиродифосфата (80%), тиамин трифосфата (10%) и остальное количество в виде тиамин монофосфата.

После внутримышечной инъекции пиридоксин быстро абсорбируется в кровяное русло и распределяется в организме, выполняя роль коэнзима после фосфорилирования группы CH_2OH в 5-м положении. Около 80% витамина связывается с белками плазмы крови. Пиридоксин распределяется во всем организме, проникает через плаценту и обнаруживается в материнском молоке, депонируется в печени и окисляется до 4-пиридоксина кислоты, которая экскретируется

с мочой максимум через 2–5 ч после абсорбции. В человеческом организме содержится 40–150 мг витамина B_6 и его ежедневная скорость элиминации около 1,7–3,6 мг при скорости восполнения 2,2–2,4%.

ПОКАЗАНИЯ. В качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения:

- невралгия;
- неврит;
- парез лицевого нерва;
- ретробульбарный неврит;
- ганглиониты (включая опоясывающий лишай);
- плексопатия;
- нейропатия;
- полинейропатия (в т.ч. диабетическая, алкогольная);
- ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп;
- неврологические проявления остеохондроза позвоночника: радикулопатия, люмбоишалгия, мышечно-тонические синдромы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- период беременности и грудного вскармливания;
- детский возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата противопоказано в период беременности и грудного вскармливания (см. «Противопоказания»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/м (глубоко).

В случаях выраженного болевого синдрома для быстрого достижения высокого уровня препарата в крови лечение целесообразно начинать с 2 мл ежедневно в течение 5–10 дней. В

дальнейшем после стихания болевого синдрома и при легких формах заболевания переходят либо на терапию лекарственной формой для приема внутрь (например препарат Мильгамма® композитум), либо на более редкие инъекции (2–3 раза в нед в течение 2–3 нед) с возможным продолжением терапии лекарственной формой для приема внутрь. Рекомендуется еженедельный контроль терапии со стороны врача.

Переход на терапию лекарственной формой для приема внутрь рекомендуется осуществлять в наиболее возможный короткий срок.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота проявления неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (более 1/10); часто (менее 1/10, но более 1/100); нечасто (менее 1/100, но более 1/1000); редко (менее 1/1000, но более 1/10000); очень редко (менее 1/10000), включая отдельные случаи (симптомы проявляются с неизвестной частотой).

Со стороны иммунной системы: редко — аллергические реакции (кожная сыпь, затрудненное дыхание, анафилактический шок, отек Квинке).

Со стороны нервной системы: в отдельных случаях — головокружение, спутанность сознания.

Со стороны ССС: очень редко — тахикардия; в отдельных случаях — брадикардия, аритмия.

Со стороны ЖКТ: в отдельных случаях — рвота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко — повышенное потоотделение, акне, зуд, крапивница.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: в отдельных случаях — судороги.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: в отдельных случаях — может возникнуть раздражение в месте введения препарата, систем-

ные реакции возможны при быстром введении или при передозировке.

Если любые из указанных побочных эффектов усугубились или появились любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Тиамин полностью распадается в растворах, содержащих сульфиты. И как следствие, продукты распада тиамина инактивируют действие других витаминов. Тиамин несовместим с окисляющими и восстанавливающими соединениями, в т.ч. йодидами, карбонатами, ацетатами, танниновой кислотой, аммония железа цитратом, фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой, дисульфитами. Медь ускоряет разрушение тиамина; кроме того, тиамин утрачивает свою эффективность при увеличении значений pH более 3.

Терапевтические дозы пиридоксина ослабляют эффект леводопы (редуцируется антипаркинсоническое действие леводопы) при одновременном приеме. Так же наблюдается взаимодействие с циклосерином, пеницилламином, изониазидом. При парентеральном применении лидокаина в случае дополнительного использования норэпинефрина и эпинефрина возможно усиление побочного действия на сердце. Так же наблюдается взаимодействие с сульфонидами.

Цианокобаламин несовместим с солями тяжелых металлов. Рибофлавин также оказывает деструктивное действие, особенно при одновременном воздействии света; никотинамид ускоряет фотолит, в то время как антиоксиданты оказывают ингибирующее действие.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При случайном в/в введении больной должен наблюдаться доктором или должен быть госпитализирован в зависимости от тяжести симптомов.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Информация о предостережении относительно применения препарата водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами, отсутствует.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутримышечного введения.

По 2 мл в ампулах из коричневого светозащитного гидролитического стекла типа I, на каждую ампулу наклеивают этикетку и краской наносят белую точку.

По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из ПВХ. По 1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок помещают в картонную пачку.

По 5 ампул в картонном поддоне с разделителями. По 1 или 5 картонных поддонов помещают в картонную пачку.

По 10 ампул в картонном поддоне с разделителями. По 1 картонному поддону помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ (MILGAMMA® COMPOSITUM)

Бенфотиамин* + Пиридоксин*..... 123

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

*Драже 1 драже
активные вещества:

бенфотиамин..... 100 мг
пиридоксина гидрохлорид..... 100 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 222 мг; повидон (значение K=30) — 8 мг; омега-3 триглицериды (20%) — 5 мг; кремния диоксид коллоидный — 7 мг; кармеллюза натрия — 3 мг; тальк — 5 мг

оболочка: шеллак — 3 мг; сахара — 92,399 мг; кальция карбонат — 91,675 мг; тальк — 55,13 мг; акации камедь — 14,144 мг; кукурузный крахмал — 10,23 мг; титана диоксид — 14,362 мг; кремния диоксид коллоидный — 6,138 мг; повидон (значение K=30) — 7,865 мг; макрогол 6000 — 2,023 мг; глицерол 85% — 2,865 мг; полисорбат 80 — 0,169 мг; воск горный гликолевый — 0,12 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Круглые, двояковыпуклые драже, белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Бенфотиамин — жирорастворимое производное тиамина (витамин B₁), в организме фосфорилируется до биологически активных коферментов — тиамин дифосфата и тиамин трифосфата. Тиамин дифосфат является коферментом пируватдекарбоксилазы, 2-оксоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы, участвуя таким образом в пентозофосфатном цикле окисления глюкозы (в переносе альдегидной группы).



Фосфорилированная форма пиридоксина (витамин В₆) — пиридоксальфосфат — является коферментом ряда ферментов, влияющих на все этапы неокислительного метаболизма аминокислот. Пиридоксальфосфат участвует в процессе декарбоксилирования аминокислот и, следовательно, в образовании физиологически активных аминов (например адреналин, серотонин, дофамин, тирамин). Участвуя в трансаминировании аминокислот, пиридоксальфосфат вовлечен в анаболические и катаболические процессы (например, являясь коферментом таких трансаминаз, как глутамат-оксалоацетат-трансаминаза, глутамат-пировуват-трансаминаза, α -кетоглутарат-трансаминаза), а также в различные реакции распада и синтеза аминокислот. Витамин В₆ вовлечен в 4 разных этапа метаболизма триптофана.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь большая часть бенфотиамина всасывается в двенадцатиперстной кишке, меньшая — в верхнем и среднем отделах тонкой кишки. Бенфотиамин всасывается за счет активной реабсорбции при концентрациях ≤ 2 мкмоль и за счет пассивной диффузии при концентрациях ≥ 2 мкмоль. Являясь жирорастворимым производным тиамина (витамин В₁), бенфотиамин всасывается быстрее и более полно, чем водорастворимый тиамин гидрохлорид. В кишечнике бенфотиамин превращается в S-бензоилтиамин в результате дефосфорилирования фосфатазами. S-бензоилтиамин жирорастворим, обладает высокой проникающей способностью и всасывается, в основном не превращаясь в тиамин. За счет ферментативного дебензоилирования после всасывания образуется тиамин и биологически активные коферменты — тиамин дифосфат и тиамин трифосфат. Особенно высокие уровни данных коферментов наблюдаются в крови, печени, почках, мышцах и головном мозге.

Пиридоксин (витамин В₆) и его производные всасываются преимущественно в верхних отделах ЖКТ в ходе пассивной диффузии. В сыворотке крови пиридоксальфосфат и пиридоксаль связаны с альбумином. Перед проникновением через клеточную мембрану пиридоксальфосфат, связанный с альбумином, гидролизуется щелочной фосфатазой с образованием пиридоксала.

Оба витамина выводятся преимущественно с мочой. Примерно 50% тиамин выводится в неизменном виде или в виде сульфата. Оставшаяся часть составляют несколько метаболитов, среди которых выделяют тиаминовую кислоту, метилтиазолуксусную кислоту и пирамин. Средний $T_{1/2}$ из крови бенфотиамина составляет 3,6 ч, $T_{1/2}$ пиридоксина при приеме внутрь составляет примерно 2–5 ч. Биологический $T_{1/2}$ тиамин и пиридоксина составляет примерно 2 нед.

ПОКАЗАНИЯ. Неврологические заболевания при подтвержденном дефиците витаминов В₁ и В₆.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к тиамину, бенфотиамину, пиридоксину или другим компонентам препарата;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- врожденная непереносимость фруктозы, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или глюкозо-изомальтозный дефицит;
- период беременности и грудного вскармливания;
- детский возраст, в связи с отсутствием данных.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата противопоказано в период беременности и грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Драже следует запивать большим количеством жидкости.

Если иное не предписано лечащим врачом, взрослому пациенту следует принимать по 1 драже в сутки.

В острых случаях после консультации врача доза может быть увеличена до 1 драже 3 раза в день. После 4 нед лечения врач должен принять решение о необходимости продолжения приема препарата в повышенной дозе и рассмотреть возможность снижения повышенной дозы витаминов В₆ и В₁ до 1 драже в сутки. По возможности доза должна быть снижена до 1 драже в сутки с целью снижения риска развития нейропатии, ассоциированной с применением витамина В₆.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов распределяется в следующем порядке: очень часто (более 10% случаев); часто (в 1–10% случаев); нечасто (в 0,1–1% случаев); редко (в 0,01–0,1% случаев); очень редко (менее 0,01% случаев); частота неизвестна (единичные спонтанные сообщения).

Со стороны иммунной системы: очень редко — реакция гиперчувствительности (кожные реакции, зуд, крапивница, кожная сыпь, затрудненное дыхание, отек Квинке, анафилактический шок).

Со стороны нервной системы: единичные спонтанные сообщения — периферическая сенсорная нейропатия при длительном применении препарата (более 6 мес); в отдельных случаях — головная боль.

Со стороны ЖКТ: очень редко — тошнота.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: единичные спонтанные сообщения — угревая сыпь, повышенное потоотделение.

Со стороны ССС: единичные спонтанные сообщения — тахикардия.

Если любые из указанных побочных эффектов усугубились или появились любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В терапевтических дозах пиридоксин (витамин В₆) может снижать эффект леводопы. Одновременное применение антагонистов пиридоксина (например гидралазин, изониазид, пеницилламин, циклосерин), употребление алкоголя и длительный прием эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов может привести к недостаточности витамина В₆ в организме.

При приеме одновременно с фторурацилом отмечается дезактивация тиамина (витамина В₁), поскольку фторурацил конкурентно подавляет фосфорилирование тиамина до тиамина дифосфата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* учитывая широкий терапевтический диапазон, передозировка бенфотиамином при приеме внутрь является маловероятной. Прием высоких доз пиридоксина (витамин В₆) в течение короткого промежутка времени (в дозе более 1 г в сутки) может привести к кратковременному появлению нейротоксических эффектов. При применении препарата в дозе 100 мг в сутки на протяжении более 6 мес также возможно развитие нейропатий. Передозировка, как правило, проявляется в виде развития сенсорной полинейропатии, которая может сопровождаться атаксией. Прием препарата в крайне высоких дозах может приводить к конвульсиям. На новорожденных и младенцев препарат может оказать сильное седативное действие, вызвать гипотонию и нарушения дыхания (диспноэ, апноэ).

Лечение: при приеме пиридоксина в дозе, превышающей 150 мг/кг, рекомендуется вызвать рвоту и принять активированный уголь. Провокация рвоты наиболее эффективна в течение первых 30 мин после приема препарата. Может потребоваться принятие экстренных мер.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При применении препарата в дозе 100 мг в сутки на протяжении более 6 мес возможно

развитие сенсорной периферической нейропатии.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Нет никаких предостережений относительно применения препарата водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Драже. По 15 драже в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ пленки и алюминиевой фольги. По 2 или 4 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

МИЛЬГАММА® КРЕМ ДЛЯ УХОДА ЗА НОГАМИ

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Крем для ухода за ногами . . . 1 туба
активные и вспомогательные вещества: мочевины — 10%; мазевая основа не содержит ароматических добавок и отдушек, а также консервантов

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ.
Увлажняющее.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ.

Крем для ухода за ногами Мильгамма® содержит влагоудерживающее средство мочевины в высокой концентрации. Мочевина является естественным влагоудерживающим компонентом кожи и содержится в здоровом роговом слое в объеме примерно 1%. Зачастую при сухой коже содержание мочевины в кожных покровах понижено. В дерматологии мочевина является испуганным, естественным влагоудерживающим фактором, который связывает влагу и тем самым повышает ее уро-

вень в коже, ослабляет зуд и смягчает роговой слой. Таким образом, поддерживается способность кожи к приему и аккумуляции влаги. В целях снижения риска раздражения кожи и возникновения аллергии крем для ухода за ногами Мильгамма® содержит только мочевины и мазевую основу, благотворно воздействующую на кожу.

Крем для ухода за ногами Мильгамма® увлажняет кожу, смягчает роговой слой, делает его эластичным, уменьшает сухость, успокаивает кожу (снимает зуд), подходит для таких областей, как локти, колени и ступни. Применение крема стимулирует клеточное обновление кожи и восстанавливает ее структуру.

При формировании состава крема не использовались ароматизаторы и красители, а также консерванты.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- для ежедневного ухода за сухой, шероховатой и склонной к образованию трещин кожей ступней ног;
- для ухода за кожей ног при диабете, нейродермите и ихтиозе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Наружно. Небольшое количество



крем д/ног, туба 45 мл,
нач. картон. 1

Мильгамма® крем для ухода за ногами

крема для ухода за ногами Мильгамма® массирующими движениями наносят на кожу. Наиболее эффективно использовать крем после ванны, работы с водой и перед сном.

ФОРМА ВЫПУСКА. По 45 мл в тубах; по 1 тубе помещают в картонную пачку.

МИМПАРА (MIMPARA)

Цинакалцет* 617

Amgen (США)



табл. п.п.о. 30 мг,
бл. 14, пач. картон. 2
Мимпара

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

цинакалцета гидрохлорид 33,06 мг
(в пересчете на цинакалцет — 30 мг)

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный — 12,02 мг; МКЦ — 121,82 мг; повидон — 3,68 мг; кросповидон — 7,62 мг; магния стеарат — 0,9 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,9 мг; воск

карнаубский — 0,018 мг; опадрай II зеленый (лактозы моногидрат — 40%, гипромеллоза 15сР — 28%, титана диоксид — 19,38%, триацетин — 8%, индигокармин алюминиевый лак — 2,78%, железа оксид желтый — 1,84%) — 7,2 мг; опадрай прозрачный (гипромеллоза 6сР — 90,9%, макрогол 400 — 9,1%) — 2,7 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

цинакалцета гидрохлорид 66,12 мг
(в пересчете на цинакалцет — 60 мг)

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный — 24,04 мг; МКЦ — 243,64 мг; повидон — 7,36 мг; кросповидон — 15,24 мг; магния стеарат — 1,8 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,8 мг; воск карнаубский — 0,036 мг; опадрай II зеленый (лактозы моногидрат — 40%, гипромеллоза 15сР — 28%, титана диоксид — 19,38%, триацетин — 8%, индигокармин алюминиевый лак — 2,78%, железа оксид желтый — 1,84%) — 14,4 мг; опадрай прозрачный (гипромеллоза 6сР — 90,9%, макрогол 400 — 9,1%) — 5,4 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

цинакалцета гидрохлорид 99,18 мг
(в пересчете на цинакалцет — 90 мг)

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный — 36,06 мг; МКЦ — 365,46 мг; повидон — 11,04 мг; кросповидон — 22,86 мг; магния стеарат — 2,7 мг; кремния диоксид коллоидный — 2,7 мг; воск карнаубский — 0,054 мг; опадрай

II зеленый (лактозы моногидрат — 40%, гипромеллоза 15cP — 28%, титана диоксид — 19,38%, триацетин — 8%, индигокармин алюминиевый лак — 2,78%, железа оксид желтый — 1,84%) — 21,6 мг; опадрай прозрачный (гипромеллоза 6cP — 90,9%, макрогол 400 — 9,1%) — 8,1 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Овальные таблетки покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета с маркировкой «AMG» на одной стороне и «30», «60» или «90» на другой стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Кальций-чувствительные рецепторы, находящиеся на поверхности главных клеток паращитовидной железы, являются основными регуляторами секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Цинакалцет обладает кальцимиметическим действием, непосредственно снижающим концентрацию ПТГ, повышая чувствительность данного рецептора к внеклеточному кальцию. Снижение концентрации ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови.

Снижение концентрации ПТГ коррелирует с концентрацией цинакалцета. Вскоре после введения цинакалцета концентрация ПТГ начинает понижаться; при этом максимальное снижение происходит примерно через 2–6 ч после введения дозы, что соответствует максимальной концентрации цинакалцета ($C_{\max}$). После этого концентрация цинакалцета начинает снижаться, а концентрация ПТГ увеличивается в течение 12 ч после введения дозы, и затем супрессия ПТГ остается примерно на одном и том же уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования 1 раз в день. Концентрация ПТГ в клинических исследованиях препарата Мимпара измерялась в конце интервала дозирования.

После достижения состояния равновесия концентрация кальция в сыво-

ротке остается на постоянном уровне в течение всего интервала между приемами препарата.

Вторичный гиперпаратиреоз

Три клинических исследования продолжительностью 6 мес (двойные слепые, плацебо-контролируемые) включали пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, с неконтролируемой формой вторичного гиперпаратиреоза (1136 пациентов). Средние начальные показатели концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в трех клинических исследованиях составляли 733 и 683 пг/мл (77,8 и 72,4 пмоль/л) в группах цинакалцета и плацебо соответственно, 66% пациентов принимали витамин D перед включением в исследование, и >90% принимали препараты, связывающие фосфаты. У пациентов, принимающих цинакалцет, отмечалось значительное снижение концентрации иПТГ, кальция и фосфора в сыворотке, кальций-фосфорного произведения ($Sa \times P$) по сравнению с пациентами в группе плацебо, которые получали стандартную терапию. Снижение концентрации иПТГ и $Sa \times P$ поддерживалось на протяжении 12 мес терапии. Цинакалцет снижал концентрацию иПТГ, кальция и фосфора и $Sa \times P$, независимо от начальных концентраций иПТГ или $Sa \times P$, режима диализа (перитонеальный диализ по сравнению с гемодиализом), продолжительности диализа, и от того, применялся или нет витамин D.

Снижение концентрации ПТГ ассоциировалось с незначимым снижением концентраций маркеров костного метаболизма (специфической костной щелочной фосфатазы, N-телопептидов, обновления костной ткани и костного фиброза). При проведении ретроспективного анализа пула данных, собранных по итогам 6 и 12-месячных клинических исследований, с помощью метода Капла-

М

на-Мейера, показатели костных переломов и паратиреоидэктомий были ниже в группе цинакалцета по сравнению с контрольной группой.

Предварительные исследования в отношении пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом, не находящихся на диализе, указывают на то, что цинакалцет снижал концентрации ПТГ аналогичным образом, как у пациентов с диагнозом терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на диализе. Однако, для пациентов с почечной недостаточностью в пре-диализной стадии не были установлены эффективность, безопасность, оптимальные дозировки и целевые значения терапии. Данные исследования показали, что у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе и получающих цинакалцет, существует больший риск развития гипокальциемии по сравнению с диализными пациентами с терминальной стадией почечной недостаточности, получающими цинакалцет, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или остаточной функцией почек.

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз (ГПТ)

В ходе основного исследования, 46 пациентов (29 пациентов с диагнозом карцинома паращитовидных желез, и 17 с первичным ГПТ (у которых паратиреоидэктомия не дала результатов или противопоказана) получали цинакалцет до 3 лет (в среднем 328 дней для пациентов с карциномой паращитовидной железы и 347 дней для пациентов с первичным ГПТ).

Цинакалцет применялся в дозах от 30 мг 2 раза в сутки до 90 мг 4 раза в сутки. Основной целью терапии было снижение концентрации кальция в сыворотке крови на ≥ 1 мг/дл ($\geq 0,25$ ммоль/л). У пациентов с карциномой паращитовидных желез средняя концентрация кальция снижалась с 14,1 до 12,4 мг/дл

(3,5–3,1 ммоль/л), в то время как у пациентов с первичным ГПТ концентрация кальция в сыворотке крови снизилась с 12,7 до 10,4 мг/дл (3,2 до 2,6 ммоль/л). У 18 пациентов из 29 (62%) с карциномой паращитовидной железы и 15 из 17 пациентов (88%) с первичным ГПТ достигнуто снижение концентрации кальция в сыворотке на ≥ 1 мг/дл ($\geq 0,25$ ммоль/л).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После перорального приема препарата Мимпара, максимальная концентрация ($C_{\max}$) цинакалцета в плазме крови достигается примерно через 2–6 ч. Абсолютная биодоступность цинакалцета при приеме натощак, установленная на основании сравнения результатов различных исследований, составляла примерно 20–25%. Прием препарата Мимпара вместе с пищей увеличивал биодоступность цинакалцета примерно на 50–80%. Подобное повышение концентрации цинакалцета в плазме крови наблюдалось независимо от содержания жира в пище. Снижение концентрации цинакалцета происходит в два этапа; первоначальный период полувыведения составляет примерно 6 ч, окончательный период полувыведения составляет от 30 до 40 ч. Равновесное состояние достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией. Увеличение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) и $C_{\max}$ цинакалцета происходит практически линейно в диапазоне дозирования 30–180 мг 1 раз в день. При дозировках свыше 200 мг наблюдается насыщение абсорбции, вероятно, вследствие плохой растворимости. Фармакокинетические параметры цинакалцета не изменяются со временем. Отмечается высокий объем распределения (приблизительно 1000 л), что указывает на обширное распределение. Цинакалцет примерно на 97% связывается с белками плазмы и распределяется на минимальном уровне в эритроцитах. Цинакалцет метаболизируется микросомальными ферментами пе-

чени, преимущественно CYP3A4 и CYP1A2 (роль CYP1A2 не была подтверждена клиническими методами). Основные циркулирующие метаболиты неактивны. Согласно данным исследований *in vitro*, цинакалцет является мощным ингибитором CYP2D6, однако, при концентрациях, достигавшихся в клинических условиях, цинакалцет не подавляет активности других ферментов CYP, в т.ч. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, и также не является индуктором CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. После введения здоровым добровольцам 75 мг меченой радиоизотопным методом дозы, цинакалцет подвергался быстрому и значительному окислительному метаболизму с последующей конъюгацией. Выведение радиоактивности происходило в основном в результате выведения метаболитов через почки. Примерно 80% вводимой дозы обнаруживалось в моче и 15% в фекалиях.

Пожилые: в фармакокинетике цинакалцета не отмечено клинически значимых различий, связанных с возрастом больных.

Почечная недостаточность: фармакокинетический профиль цинакалцета при почечной недостаточности легкой, средней и тяжелой степеней, и при гемодиализе или перитонеальном диализе, сопоставим с фармакокинетическим профилем препарата у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность: печеночная недостаточность легкой степени не оказывает заметного влияния на фармакокинетiku цинакалцета. По сравнению с группой с нормальной функцией печени, средние показатели AUC цинакалцета были примерно в 2 раза выше в группе с умеренными нарушениями функции печени, и примерно в 4 раза выше при печеночной недостаточности тяжелой степени. Средний период полувыведения цинакалцета у пациентов с умеренной и тяжелой степенями печеночной недостаточности, пролон-

гируется соответственно на 33 и 70%. Печеночная недостаточность не влияет на степень связывания цинакалцета с белками. Поскольку подбор доз проводится на основании параметров эффективности и безопасности, для пациентов с печеночной недостаточностью, не требуется проводить дополнительную коррекции дозы (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Пол: клиренс цинакалцета может быть ниже у женщин, чем у мужчин. Поскольку подбор доз проводится индивидуально, не требуется проводить дополнительную коррекцию дозы в зависимости от пола пациента.

Дети: фармакокинетика цинакалцета была изучена у 12 детей (6–17 лет) с ХБП, находящихся на диализе, после однократного перорального приема 15 мг. Средние значения AUC и C_{max} (23,5 (диапазон от 7,22 до 77,2) нг·ч/мл и 7,26 (диапазон от 1,80 до 17,4) нг/мл, соответственно) находились в пределах приблизительно 30% средних значений AUC и C_{max} , наблюдававшихся в одном исследовании у здоровых взрослых после однократного перорального приема 30 мг препарата (33,6 (диапазон от 4,75 до 66,9) нг·час/мл и 5,42 (диапазон от 1,41 до 12,7) нг/мл, соответственно). Ввиду ограниченных данных у детей, не исключается потенциально более выраженная экспозиция определенной дозы цинакалцета у детей младшего возраста, с меньшей массой тела, по сравнению с детьми старшего возраста, имеющими большую массу тела. Фармакокинетика повторных доз у детей не изучалась.

Курение: клиренс цинакалцета выше у курильщиков, чем у некурящих. По всей видимости, это обусловлено индукцией метаболизма, проходящего при участии CYP1A2. Если пациент прекращает или начинает курить во время терапии, концентрация цинакалцета в плазме может измениться и может потребоваться коррекция дозы.

Доклинические исследования безопасности

В ходе доклинических исследований не было выявлено ни генотоксического, ни канцерогенного потенциала цинакалцета. Безопасный диапазон, по данным токсикологических исследований, является достаточно узким, поскольку в экспериментах на животных ограничивающим дозу фактором была гипокальциемия. Развитие катаракты и помутнение хрусталика наблюдались при проведении токсикологических и канцерогенных исследований на грызунах с многократным введением доз. Однако такие явления не наблюдались в экспериментах на собаках или обезьянах, или в ходе клинических исследований, где проводился мониторинг в отношении образования катаракты. Известно, что у грызунов катаракта может возникать как следствие гипокальциемии.

ПОКАЗАНИЯ

- вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. Мимпара может также назначаться в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты и/или витамин D;
- гиперкальциемия у пациентов (с целью снижения выраженности), вызванная следующими заболеваниями:
 - карцинома паращитовидных желез;
 - первичный гиперпаратиреоз, если, несмотря на сывороточные концентрации кальция, паратиреоидэктомия клинически непереносима или противопоказана.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному компоненту или любым другим компонентам препарата;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Клинические данные о применении цинакалцета при беременности отсутствую-

т. Как показали доклинические исследования на кроликах, цинакалцет проникает через плацентарный барьер. В экспериментах на животных не было выявлено прямого отрицательного воздействия на ход беременности, родов или постнатальное развитие. Не было также выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия в ходе экспериментов на беременных самках крыс и кроликов, за исключением снижения массы тела зародышей у крыс при использовании токсических доз у беременных самок. При беременности препарат Мимпара следует применять только в тех случаях, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

До настоящего времени не изучена возможность выведения цинакалцета в грудное молоко. Цинакалцет выводится в грудное молоко кормящих крыс, при этом отмечается высокое соотношение концентраций в молоке к концентрациям в плазме. После тщательной оценки соотношения риск/польза, следует принять решение о прекращении кормления грудью или приема препарата Мимпара.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, во время еды или вскоре после приема пищи, поскольку в ходе исследований было показано, что биодоступность цинакалцета увеличивается при приеме препарата с пищей (см. раздел «Фармакокинетика»). Таблетки нужно принимать целиком, не разжевывая и не деля их.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью не требуется коррекции начальной дозы. Препарат Мимпара следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степеней. Необходимо тщательное клиническое наблюдение пациента в период подбора дозы (титрования) и при продолжении терапии (см. разделы

«Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Вторичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пожилые (>65 лет): рекомендуемая начальная доза препарата Мимпара для взрослых составляет 30 мг 1 раз в день. Титрование дозы Мимпара следует проводить каждые 2–4 нед до максимальной дозы 180 мг (1 раз в сутки), при которой у пациентов на диализе достигается целевая концентрация ПТГ в диапазоне 150–300 пг/мл (15,9–31,8 пмол/л), определяемая по концентрации иПТГ. Определение концентраций ПТГ должно проводиться не раньше, чем через 12 ч после приема препарата Мимпара. При оценке концентрации ПТГ следует придерживаться современных рекомендаций. Определение концентрации ПТГ следует проводить через 1–4 нед после начала терапии или коррекции дозы препарата Мимпара. При приеме поддерживающей дозы мониторинг концентрации ПТГ должен проводиться примерно 1 раз в 1–3 мес. Для определения концентрации ПТГ можно использовать содержание иПТГ или биоинтактного ПТГ (биПТГ); терапия препаратом Мимпара не меняет соотношения между иПТГ и биПТГ.

Во время титрования дозы необходимо часто проводить мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови, в т.ч. через 1 нед после начала терапии или коррекции дозы препарата Мимпара. При достижении целевой концентрации ПТГ и переходе на поддерживающую дозу, концентрации кальция в сыворотке крови должен оцениваться примерно раз в месяц. Если концентрация кальция в сыворотке крови падает ниже нормального диапазона, необходимо предпринять соответствующие меры, включая коррекцию сопутствующей терапии (см. раздел «Особые указания»).

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Взрослые и пожилые (>65 лет): рекомендуемая начальная доза препарата Мимпара для взрослых составляет 30 мг, кратность приема — 2 раза в сутки. Титрование дозы Мимпара следует проводить с шагом в 2–4 нед следующим образом увеличивая дозу препарата: 30 мг 2 раза в сутки; 60 мг 2 раза в сутки; 90 мг 2 раза в сутки и 90 мг 3 или 4 раза в сутки по мере необходимости для снижения концентрации кальция в сыворотке крови до верхнего предела нормального диапазона или ниже. Максимальная доза, применявшаяся в ходе клинических исследований, составляла 90 мг при кратности приема 4 раза в сутки.

Концентрация кальция в сыворотке крови должны определяться через 1 нед после начала терапии или шага коррекции дозы препарата Мимпара. При достижении целевой концентрации ПТГ и переходе на поддерживающую дозу, концентрации кальция в сыворотке крови должны оцениваться каждые 2–3 мес. По завершению периода титрования до максимальной дозы, следует проводить периодический мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови.

Если клинически значимое снижение концентрации кальция в сыворотке крови не достигается на поддерживающей дозе, следует решить вопрос о прекращении терапии препаратом Мимпара (см. раздел «Фармакодинамика»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Вторичный гиперпаратиреоз*

В ходе контролируемых клинических исследований были получены данные у 656 пациентов, принимавших препарат Мимпара, и 470 пациентов, которые принимали плацебо длительно до 6 мес. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были тошнота и рвота, которые отмечались соответственно у 31% больных в группе Мимпара и 19% пациентов в группе плацебо, а

также у 27% больных в группе Мимпара и 15% пациентов в группе плацебо. Тошнота и рвота были легкой и умеренной степени выраженности и в большинстве случаев носили кратковременный характер. Прекращение терапии в результате развития нежелательных реакций было вызвано, главным образом, тошнотой (1% в группе плацебо; 5% в группе цинакалцета) и рвотой (<1% в группе плацебо; 4% цинакалцета).

Нежелательные реакции, связанные с применением цинакалцета и встречавшиеся чаще в группе Мимпары по сравнению с группой плацебо, в двойных слепых клинических исследованиях, приведенных ниже с соблюдением следующей последовательности: очень часто (>1/10); часто (от >1/100 до <1/10); иногда (от >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000).

Со стороны иммунной системы: иногда — реакции гиперчувствительности. *Метаболизм и прием пищи:* часто — анорексия.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, парестезии; иногда — судороги.

Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота; иногда — диспепсия, диарея.

Со стороны кожи и подкожной ткани: часто — сыпь.

Со стороны скелетной мускулатуры, соединительной ткани и костной системы: часто — миалгия.

Общие нарушения и реакции на прием препарата: часто — астения.

Лабораторные показатели: часто — гипокальциемия (см. раздел «Особые указания»), снижение уровня тестостерона (см. раздел «Особые указания»).

Карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз

Профиль безопасности Мимпара в этих популяциях пациентов в целом соответствует картине, наблюдаемой у пациентов с хронической болезнью по-

чек. В этих популяциях наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были тошнота и рвота.

Постмаркетинговые наблюдательные исследования

При применении препарата Мимпара в рутинной практике, были установлены следующие нежелательные реакции, частота которых не может быть оценена на основании имеющихся данных:

- у пациентов с сердечной недостаточностью и принимающих цинакалцет регистрировались отдельные идиосинкразические случаи снижения артериального давления (гипотензии) и/или ухудшения течения сердечной недостаточности;

- аллергические реакции, включая ангионевротический отек и крапивницу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Влияние сочетанного применения других лекарственных препаратов на фармакокинетику цинакалцета*

Цинакалцет частично метаболизируется ферментом CYP3A4. Одновременный прием 200 мг кетоконазола 2 раза в день (мощный ингибитор CYP3A4) приводил к повышению концентраций цинакалцета примерно в 2 раза. При необходимости одновременного приема мощных ингибиторов (например, кетоконазол, итраконазол, телитромиксин, вориконазол, ритонавир) или индукторов (например, рифампицин) CYP3A4, может потребоваться коррекция дозы препарата Мимпара (см. раздел «Особые указания»).

Данные, полученные при проведении экспериментов *in vitro* указывают на то, что цинакалцет частично метаболизируется ферментом CYP1A2. Курение стимулирует активность CYP1A2. Было отмечено, что клиренс цинакалцета на 36–38% выше у курильщиков, чем у некурящих. Влияние ингибиторов CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин) на плазменные концентрации цинакалцета не

изучалось. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии препаратом Мимпара пациент начинает или прекращает курение или начинает или прекращает одновременный прием мощных ингибиторов CYP1A2.

Кальция карбонат: одновременное применение кальция карбоната (однократная доза 1500 мг) не изменяло фармакокинетику цинакалцета.

Севеламер: одновременное применение севеламера (2400 мг 3 раза в день) не оказывало влияния на фармакокинетику цинакалцета.

Пантопразол: одновременное применение пантопразола (80 мг 1 раз в день) не изменяло фармакокинетику цинакалцета.

Влияние цинакалцета на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2D6: цинакалцет является мощным ингибитором CYP2D6. Сочетанное применение цинакалцета и препаратов с узким терапевтическим диапазоном и/или вариабельной фармакокинетикой, метаболизирующихся изоферментом CYP2D6 (например, флекаинид, пропafenон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин) может потребовать адекватной коррекции дозы этих лекарственных препаратов (см. раздел «Особые указания»).

Дезипрамин: одновременный прием дозы 90 мг цинакалцета 1 раз в день с 50 мг дезипрамина, преимущественно метаболизирующегося CYP2D6, значительно повышал уровень экспозиции к дезипрамину (в 3,6 раза) (90% доверительный интервал 3,0, 4,4) у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6.

Варфарин: многократный пероральный прием цинакалцета не влиял на фармакокинетику или фармакодинамику варфарина (измерялись ПВ и активность фактора VII).

Отсутствие влияния цинакалцета на фармакокинетику R- и S-варфарина и отсутствие аутоиндукции ферментов у пациентов после многократного приема препарата указывает на то, что цинакалцет не является индуктором CYP3A4, CYP1A2 или CYP2C9 у человека.

Мидазолам: одновременное применение цинакалцета (90 мг) и перорального мидазолама (2 мг), субстрата CYP3A4 и CYP3A5, не влияет на фармакокинетику мидазолама. Эти данные указывают на то, что цинакалцет не влияет на фармакокинетику класса ЛС, метаболизирующихся изоферментами CYP3A4 и CYP3A5, таких как некоторые иммунодепрессанты, включая циклоспорин и такролимус.

Несовместимость. Не применимо.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Дозы, титрованные до уровня до 300 мг (1 раз в день), безопасны для больных находящихся на диализе.

Симптомы: передозировка препаратом Мимпара может привести к гипокальциемии. В случае передозировки у пациентов следует мониторировать концентрацию кальция, для своевременного выявления гипокальциемии.

Лечение: следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Поскольку степень связывания цинакалцета с белками высокая, цинакалцет не выводится при гемодиализе, т.е. гемодиализ при передозировке не эффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Судороги

В ходе трех исследований с участием пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и находящихся на диализе, у 5% пациентов в каждой из групп, получавших препарата Мимпара или плацебо, на момент начала терапии были зафиксированы судорожные приступы. При проведении этих исследований судороги отмечались у 1,4% пациентов, получавших препарат Мимпара, и у 0,4% пациентов из группы плацебо. Хотя причи-

ны сообщаемых различий по возникновению судорожных приступов неясны, судорожный порог понижается при существенном снижении концентрации кальция в сыворотке крови.

Гипотензия и/или ухудшение течения сердечной недостаточности

У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих цинакалцет в ходе постмаркетинговых наблюдений регистрировались отдельные идиосинкразические случаи гипотензии и/или ухудшения течения сердечной недостаточности, в которых причинная связь с цинакалцетом не может быть полностью исключена и может быть обусловлена снижением уровня кальция в сыворотке крови. Данные клинических исследований показали, что гипотензия возникала у 7% пациентов, получавших цинакалцет, и у 12% пациентов, получавших плацебо, а сердечная недостаточность — у 2% пациентов, получавших цинакалцет или плацебо.

Сывороточный кальций

Терапию препаратом Мимпара не следует проводить при концентрации кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) ниже минимального предела нормального диапазона. Так как цинакалцет понижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг в отношении развития гипокальциемии (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с диагнозом ХБП, находящихся на диализе, при приеме препарата Мимпара, концентрация кальция в сыворотке крови в 4% случаев был ниже 7,5 мг/дл (1,875 ммоль/л). В случае гипокальциемии, для повышения концентрации кальция в сыворотке крови, можно использовать кальцийсодержащие фосфатсвязывающие препараты, витамин D и/или провести коррекцию концентрации кальция в растворе при диализе. При устойчивой гипокальциемии следует снизить дозу или прекратить прием препарата Мимпара. Потенциальными признаками развития гипокальциемии могут быть

парестезии, миалгии, судороги и тетания.

Цинакалцет не показан пациентам с диагнозом ХБП, не находящимся на диализе. Предварительные исследования показали, что у пациентов с диагнозом ХБП, не находящихся на диализе, возрастает риск развития гипокальциемии (концентрация сывороточного кальция <8,4 мг/дл — 2,1 ммоль/л) по сравнению с пациентами на диализе, что может быть обусловлено более низкой начальной концентрацией кальция и/или наличием остаточной функции почек.

Общие

При хроническом подавлении концентрации ПТГ ниже концентрации, составляющей приблизительно 1,5 от верхней границы нормы по результатам анализа иПТГ, может развиваться адинамическая болезнь кости. Если концентрация ПТГ снизится ниже рекомендуемого диапазона, следует снизить дозу Мимпары и/или витамина D, или прекратить терапию.

Концентрация тестостерона

Концентрация тестостерона часто бывает ниже нормы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Данные клинического исследования, включавшего пациентов с ТСПН и находящихся на диализе, показали, что концентрация свободного тестостерона снижалась в среднем на 31,3% у пациентов, принимающих препарат Мимпара, и на 16,3% у пациентов в группе плацебо через 6 мес после начала терапии. Открытая продолжная фаза данного исследования не показала дальнейшего снижения в концентрации свободного и общего тестостерона у пациентов за 3-летний период лечения препаратом Мимпара. Клиническая значимость снижения уровней сывороточного тестостерона не установлена.

Печеночная недостаточность

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью средней тяжести и

тяжелой степени (по классификации Чайлд-Пью), поскольку концентрации билирубина в плазме крови могут быть в 2–4 раза выше, необходим тщательный мониторинг во время лечения (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»).

Лактоза

Мимпара содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества (каждая таблетка 30 мг содержит 2,74 мг лактозы, каждая таблетка 60 мг содержит 5,47 мг лактозы, каждая таблетка 90 мг содержит 8,21 мг лактозы). Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом Ларр лактазы или нарушением всасывания глюкогалактозы не должны принимать препарат.

Влияние на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами. Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами не проводились. Однако некоторые нежелательные реакции могут влиять на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами (см. «Побочные действия»).

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг, 90 мг. По 14 табл. в блистере Аклар/ПВХ/ПВА и фольги алюминиевой. По 1, 2 или 6 блистеров помещены в картонную пачку. На каждую пачку наклеивают две прозрачные защитные этикетки-контроль первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

МИРЕНА® (MIRENA®)

Левоноргестрел* 360

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Внутриматочная терапевтическая система 1 шт.

активное вещество:

левоноргестрел 52 мг

вспомогательные вещества: полидиметилсилоксановый эластомер — 52 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Внутриматочная терапевтическая система (ВМС) помещена в трубку проводника. Система состоит из белой или почти белой гормонально-эластомерной сердцевины, помещенной на Т-образном корпусе и покрытой непрозрачной мембраной, регулирующей высвобождение левоноргестрела. Т-образный корпус снабжен петлей на одном конце и двумя плечами — на другом. К петле прикреплены нити для удаления системы. Система и проводник свободны от видимых примесей.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Мирена® — внутриматочная система (ВМС), высвобождающая левоноргестрел, оказывает главным образом местное гестагенное действие. Гестаген (левоноргестрел) высвобождается непосредственно в полость матки, что позволяет применять его в крайне низкой суточной дозе. Высокие концентрации



в/маточн. терапев. система
20 мкг/24 ч, бл. 1, пач. картон. 1
Мирена®

левоноргестрела в эндометрии способствуют снижению чувствительности его эстрогенных и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий невосприимчивым к эстрадиолу и оказывая сильное антипролиферативное действие. При применении препарата Мирена® наблюдаются морфологические изменения эндометрия и слабая местная реакция на присутствие в матке инородного тела. Уплотнение слизистой оболочки цервикального канала предупреждает проникновение спермы в матку. Препарат Мирена® предупреждает оплодотворение вследствие угнетения подвижности и функции сперматозоидов в матке и маточных трубах. У некоторых женщин происходит и угнетение овуляции.

Предшествующее применение препарата Мирена® не оказывает влияния на детородную функцию. Приблизительно у 80% женщин, желающих иметь ребенка, беременность наступает в течение 12 мес после удаления ВМС.

В первые месяцы применения препарата Мирена®, вследствие угнетения процесса пролиферации эндометрия, может наблюдаться первоначальное усиление мажущих кровянистых выделений из влагалища. Вслед за этим выраженное подавление пролиферации эндометрия ведет к уменьшению продолжительности и объема менструальных кровотечений у женщин, использующих препарат Мирена®. Скудные кровотечения часто трансформируются в олиго- или аменорею. При этом функции яичников и концентрация эстрадиола в плазме крови остаются нормальными.

Препарат Мирена® может применяться для лечения идиопатической меноррагии, т.е. меноррагии при отсутствии гиперпластических процессов в эндометрии (рак эндометрия, метастатические поражения матки, субмукозный или крупный интерстициальный миоматозный узел, приводящий к деформации полости матки, аденомиоз), эндометрита, экстре-

мальных заболеваний и состояний, сопровождающихся выраженной гипокоагуляцией (например болезнь Виллебранда, тяжелая тромбоцитопения), симптомами которых является меноррагия. Через 3 мес применения препарата Мирена®, менструальная кровопотеря у женщин с меноррагией снижается на 62–94% и на 72–95% — через 6 мес применения. При применении препарата Мирена® в течение 2 лет, эффективность использования препарата (снижение менструальной кровопотери) сопоставима с хирургическими методами лечения (абляция или резекция эндометрия). Менее благоприятный ответ на лечение возможен при меноррагиях, обусловленных субмиокозной миомой матки. Уменьшение менструальных кровопотерь снижает риск железодефицитной анемии. Препарат Мирена® уменьшает выраженность симптомов дисменорреи.

Эффективность препарата Мирена® в предупреждении гиперплазии эндометрия во время постоянной терапии эстрогенами была одинаково высокой как при пероральном, так и при чрескожном применении эстрогена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Абсорбция.* После введения в матку препарата Мирена® левоноргестрел начинает немедленно высвобождаться в полость матки, о чем свидетельствуют данные его измерений в плазме крови. Высокая местная экспозиция препарата в полости матки, необходимая для местного воздействия препарата Мирена® на эндометрий, обеспечивает высокий градиент концентрации в направлении от эндометрия к миометрию (концентрация левоноргестрела в эндометрии превышает его концентрацию в миометрии более чем в 100 раз) и низкие концентрации левоноргестрела в плазме крови (концентрация левоноргестрела в эндометрии превышает его концентрацию в плазме крови более чем в 1000 раз).

Скорость высвобождения левоноргестрела в полость матки *in vivo* первоначально составляет приблизительно 20 мкг/сут, а через 5 лет снижается до 10 мкг/сут.

Распределение. Левоноргестрел неспецифически связывается с сывороточным альбумином и специфически — с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Около 1–2% циркулирующего левоноргестрела присутствует в виде свободного стероида, тогда как 42–62% специфически связано с ГСПГ. Во время применения препарата Мирена® концентрация ГСПГ снижается. Соответственно, фракция, связанная с ГСПГ, в период применения препарата Мирена® уменьшается, а свободная фракция увеличивается. Средний кажущийся V_d левоноргестрела составляет около 106 л.

После введения препарата Мирена® левоноргестрел обнаруживается в сыворотке крови спустя час. C_{max} достигается через 2 нед после введения препарата Мирена®. В соответствии со снижающейся скоростью высвобождения медианная концентрация левоноргестрела в плазме крови у женщин репродуктивного возраста с массой тела выше 55 кг уменьшается с 206 пг/мл (25–75-й перцентили: 151–264 пг/мл), определяемых через 6 мес, до 194 пг/мл (146–266 пг/мл) — через 12 мес и до 131 пг/мл (113–161 пг/мл) — через 60 мес.

Было показано, что масса тела и концентрация ГСПГ в плазме крови влияют на системную концентрацию левоноргестрела, т.е. при низкой массе тела и/или высоком содержании ГСПГ концентрация левоноргестрела выше. У женщин репродуктивного возраста с низкой массой тела (37–55 кг) медианная концентрация левоноргестрела в плазме крови примерно в 1,5 раза выше.

У женщин в постменопаузе, использующих препарат Мирена® в сочетании с пероральной эстрогенотера-

пией, медианная концентрация левоноргестрела в сыворотке крови уменьшается с 257 пг/мл (25–75-й перцентили: 186–326 пг/мл), определяемых через 12 мес, до 149 пг/мл (122–180 пг/мл) — через 60 мес. При использовании препарата Мирена® одновременно с пероральной эстрогенотерапией, концентрация левоноргестрела в плазме крови, определяемая через 12 мес, увеличивается примерно до 478 пг/мл (25–75-й перцентили: 341–655 пг/мл), что обусловлено индукцией синтеза ГСПГ пероральным приемом эстрогенов.

Биотрансформация. Левоноргестрел в значительной степени метаболизируется. Основными метаболитами в плазме крови являются неконъюгированные и конъюгированные формы 3 α , 5 β -тетрагидролевоноргестрела. Исходя из результатов исследований *in vitro* и *in vivo*, основным изоферментом, участвующим в метаболизме левоноргестрела, является CYP3A4. В метаболизме левоноргестрела также могут участвовать изоферменты CYP2E1, CYP2C19 и CYP2C9, однако в меньшей степени. **Элиминация.** Общий клиренс левоноргестрела из плазмы крови составляет примерно 1 мл/мин/кг. В неизменном виде левоноргестрел выводится лишь в следовых количествах. Метаболиты выводятся через кишечник и почками с коэффициентом экскреции, равным приблизительно 1,77. $T_{1/2}$ в терминальной фазе, представленной главным образом метаболитами, составляет около суток.

Линейность/нелинейность. Фармакокинетика левоноргестрела зависит от концентрации ГСПГ, на которую, в свою очередь, оказывают влияние эстрогены и андрогены. При применении препарата Мирена® наблюдалось снижение средней концентрации ГСПГ приблизительно на 30%, что сопровождалось снижением концентрации левоноргестрела в плазме крови. Это указывает на нелиней-

ность фармакокинетики левоноргестрела в течение времени. С учетом преимущественно местного действия препарата Мирена®, влияние изменений системных концентраций левоноргестрела на эффективность препарата Мирена® маловероятно.

ПОКАЗАНИЯ

- контрацепция;
- идиопатическая меноррагия;
- профилактика гиперплазии эндометрия во время заместительной терапии эстрогенами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность или подозрение на нее;
- имеющиеся или рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза;
- инфекции нижних отделов мочеполового тракта;
- послеродовой эндометрит;
- септический аборт в течение 3 последних месяцев;
- цервицит;
- заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям;
- дисплазия шейки матки;
- злокачественные новообразования матки или шейки матки;
- прогестагензависимые опухоли, в т.ч. рак молочной железы;
- патологическое маточное кровотечение неясной этиологии;
- врожденные или приобретенные аномалии матки, в т.ч. фибромиомы, ведущие к деформации полости матки;
- острые заболевания или опухоли печени.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

После консультации со специалистом:

- мигрень, очаговая мигрень с асимметричной потерей зрения или другими симптомами, указывающими на преходящую ишемию головного мозга;

- необычно сильная головная боль;
- желтуха;
- выраженная артериальная гипертензия;
- тяжелые нарушения кровообращения, в т.ч. инсульт и инфаркт миокарда.

Следует обсудить целесообразность удаления системы при наличии или первом возникновении любого из перечисленных ниже состояний.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Беременность. Применение препарата Мирена® противопоказано при беременности или подозрении на нее. Если беременность возникает у женщины во время применения препарата Мирена®, рекомендуется удалить ВМС, т.к. любой внутриматочный контрацептив, оставленный *in situ*, повышает риск самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Удаление препарата Мирена® или зондирование матки могут привести к самопроизвольному аборту. Если осторожно удалить внутриматочный контрацептив невозможно, следует обсудить целесообразность медицинского аборта. Если женщина хочет сохранить беременность и ВМС удалить невозможно, следует проинформировать пациентку о рисках и возможных последствиях преждевременных родов для ребенка. В подобных случаях за течением беременности следует тщательно наблюдать. Необходимо исключить эктопическую беременность. Женщине следует объяснить, что она должна сообщать обо всех симптомах, позволяющих предположить осложнение беременности, в частности о коликообразной боли в животе, сопровождающейся лихорадкой. Из-за внутриматочного применения и местного действия гормона необходимо принять во внимание возможность возникновения вирусизирующего действия на плод. В связи с высокой противозачаточной эффектив-

ностью препарата Мирена® клинический опыт, относящийся к исходам беременности при ее применении, ограничен. Однако женщине следует сообщить, что на данный момент свидетельства о врожденных дефектах, вызванных применением препарата Мирена® в случаях продолжения беременности до родов без удаления ВМС, отсутствуют.

Период лактации. Около 0,1% дозы левоноргестрела может поступить в организм новорожденного в процессе грудного вскармливания. Тем не менее, маловероятно, чтобы он представлял риск для ребенка при дозах, высвобождающихся в полость матки, после установки препарата Мирена®. Считается, что применение препарата Мирена® через 6 нед после родов не оказывает вредного влияния на рост и развитие ребенка. Монотерапия гестагенами не оказывает влияния на количество и качество грудного молока. Сообщалось о редких случаях маточного кровотечения у женщин, применяющих препарат Мирена®, во время периода лактации.

После удаления препарата Мирена® у женщин происходит восстановление фертильности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутриматочно.* Мирена® вводится в полость матки и остается эффективной в течение пяти лет. Скорость высвобождения левоноргестрела *in vivo* в начале составляет примерно 20 мкг/сут и снижается через пять лет приблизительно до 10 мкг/сут. Средняя скорость высвобождения левоноргестрела — примерно 14 мкг/сут на протяжении до 5 лет. Мирену® можно применять у женщин, получающих гормональную заместительную терапию, в сочетании с пероральными или трансдермальными препаратами эстрогена, не содержащими гестагены. При правильной установке Мирены®, проведенной в соответствии с инструкцией по медицинскому приме-

нию, индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет приблизительно 0,2% в течение 1 года. Кумулятивный показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение 5 лет, составляет 0,7%.

Инструкции по использованию ВМС и обращению с ней

Мирена® поставляется в стерильной упаковке, которую вскрывают только непосредственно перед установкой внутриматочной системы. Необходимо соблюдать правила асептики при обращении со вскрытой системой. Если стерильность упаковки кажется нарушенной, ВМС следует уничтожить как медицинские отходы. Также следует обращаться и с удаленной из матки ВМС, поскольку она содержит остатки гормона.

Установка, удаление и замена внутриматочной системы

Устанавливать Мирену® должен только врач, имеющий опыт работы с данной ВМС или хорошо обученный выполнению этой процедуры.

Перед установкой Мирены® женщины следует проинформировать об эффективности, рисках и побочных эффектах этой ВМС. Необходимо провести общее и гинекологическое обследование, включающее исследование органов малого таза и молочных желез, а также исследование мазка из шейки матки. Следует исключить беременность и заболевания, передаваемые половым путем, а генитальные инфекции должны быть полностью излечены. Определяют положение матки и размеры ее полости. Особенно важно правильное расположение Мирены® в дне матки, что обеспечивает равномерное воздействие гестагена на эндометрий, предупреждает экспульсию ВМС и создает условия для ее максимальной эффективности. Поэтому следует тщательно выполнять требования инструкции по установке Ми-

рени®. Поскольку техника установки в матке разных ВМС различна, особое внимание следует обратить на отработку правильной техники установки конкретной системы.

Женщину нужно повторно обследовать через 4–12 нед после установки, а затем — 1 раз в год или чаще, при наличии клинических показаний.

У женщин детородного возраста Мирену® следует устанавливать в полость матки в течение семи дней от начала менструации. Мирена® может быть заменена новой ВМС в любой день менструального цикла. ВМС также может быть установлена немедленно после аборта в I триместре беременности.

Послеродовую установку ВМС следует проводить, когда произойдет инволюция матки, но не ранее чем через 6 нед после родов. При продолжительной субинволюции необходимо исключить послеродовой эндометрит и отложить решение вопроса о введении Мирены® до завершения инволюции. В случае затруднений при установке ВМС и/или очень сильной боли или кровотечения в течение или после процедуры следует незамедлительно провести физикальное и ультразвуковое исследование (УЗИ) для исключения перфорации.

Для защиты эндометрия во время заместительной эстрогенной терапии у женщин с аменореей Мирена® может быть установлена в любое время; у женщин с сохраненными менструациями установку производят в последние дни менструального кровотечения или кровотечения отмены.

Не следует применять Мирену® для посткоитальной контрацепции.

До установки Мирены® следует исключить патологические процессы в эндометрии, поскольку в первые месяцы ее применения часто отмечаются нерегулярные кровотечения/мажущие кровянистые выделения. Также следует исключить патологические процессы в эндометрии при возникно-

влении кровотечений после начала заместительной эстрогенной терапии у женщины, которая продолжает использовать Мирену®, ранее установленную для контрацепции. Соответствующие диагностические меры необходимо принять также, когда нерегулярные кровотечения развиваются во время длительного лечения.

Мирену® удаляют путем осторожно-го вытягивания за нити, захваченные щипцами. Если нити не видны, а система находится в полости матки, она может быть удалена с помощью тракционного крючка для извлечения ВМС. При этом может потребоваться расширение канала шейки матки.

Систему следует удалить через 5 лет после установки. Если женщина хочет продолжать применение того же метода, новая система может быть установлена сразу после удаления предыдущей.

В случае необходимости дальнейшей контрацепции у женщин детородного возраста удаление ВМС следует выполнить во время менструации при условии, что менструальный цикл сохранен. Если система удалена в середине цикла, а у женщины в течение предшествующей недели было половое сношение, она подвергается риску забеременеть, за исключением тех случаев, когда новая система была установлена немедленно после удаления старой.

Установка и удаление ВМС могут сопровождаться определенными болями, опущениями и кровотечением. Процедура может вызвать обморок вследствие вазовагальной реакции или судорожный припадок у больных эпилепсией.

После удаления Мирены® следует проверить систему на предмет целостности. При трудностях с удалением ВМС отмечались единичные случаи соскальзывания гормонально-эластичной сердцевины на горизонтальные плечи Т-образного корпуса, в результате чего они скрывались внутри сердцевины. Как только целост-

ность ВМС подтверждена, дополнительного вмешательства данная ситуация не требует. Ограничители на горизонтальных плечах обычно предупреждают полное отделение сердцевины от Т-образного корпуса.

Инструкция по введению

Устанавливается только врачом с использованием стерильных инструментов.

Мирена® поставляется вместе с проводником в стерильной упаковке, которую нельзя вскрывать до установки. Не подвергать повторной стерилизации. Только для однократного применения. Не использовать Мирену®, если внутренняя упаковка повреждена или открыта. Не производить установку Мирены® после истечения месяца и года, указанного на упаковке. Перед установкой следует ознакомиться с информацией по применению препарата Мирена®.

Подготовка к введению

1. Провести гинекологическое обследование для установления размера и позиции матки и исключения любых признаков острых генитальных инфекций, беременности или других гинекологических противопоказаний для установки Мирены®.

2. Визуализировать шейку матки с помощью зеркал и полностью обработать шейку матки и влагалище подходящим антисептическим раствором.

3. При необходимости воспользоваться помощью ассистента.

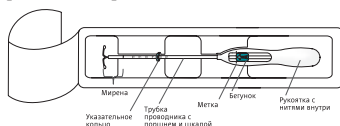
4. Захватить верхнюю губу шейки матки щипцами. Осторожной тракцией щипцами выпрямить цервикальный канал. Щипцы должны находиться в этом положении в течение всего времени введения Мирены® для обеспечения осторожной тракции шейки матки навстречу вводимому инструменту.

5. Осторожно продвигая маточный зонд через полость ко дну матки, определить направление цервикального канала и глубину полости матки (расстояние от наружного зева до дна матки), исключить перегородки в поло-

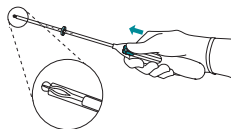
сти матки, синехии и подслизистую фиброму. В случае если цервикальный канал слишком узкий, рекомендуется расширение канала и возможно применение обезболивающих препаратов/парацервикальной блокады.

Введение

1. Вскрыть стерильную упаковку (рис. 1). После этого все манипуляции следует проводить только в стерильных перчатках.

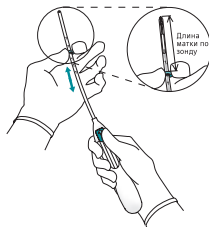


2. Отодвинуть бегунок вперед по направлению стрелки в самое дальнее положение для того, чтобы втянуть ВМС внутрь трубки проводника (рис. 2)

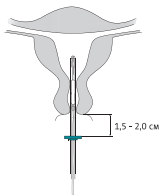


Важно: не перемещать бегунок по направлению вниз, т.к. это может привести к преждевременному высвобождению Мирены®. Если это произойдет, систему будет невозможно вновь поместить внутрь проводника.

3. Удерживая бегунок в самом дальнем положении, установить *верхний край* указательного кольца в соответствии с измеренным зондом расстоянием от наружного зева до дна матки (рис. 3).

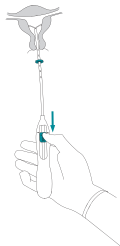


4. Продолжая удерживать бегунок в самом дальнем положении, продвигать проводник осторожно через цервикальный канал в матку до тех пор, пока указательное кольцо не окажется на расстоянии около 1,5–2 см от шейки матки (рис. 4).

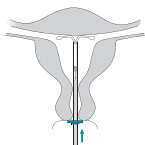


Важно: не продвигать проводник с усилием. При необходимости следует расширить цервикальный канал.

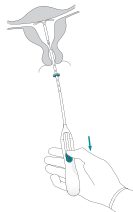
5. Держа проводник неподвижно, отодвинуть бегунок до метки для раскрытия горизонтальных плечиков Мирены® (рис. 5). Подождать 5–10 с, пока горизонтальные плечики полностью не раскроются.



6. Осторожно продвигать проводник внутрь до тех пор, пока указательное кольцо не соприкоснется с шейкой матки. Мирена® сейчас должна находиться в фундальном положении (рис. 6).



7. Удерживая проводник в том же положении, высвободить Мирену®, передвинув бегунок максимально вниз (рис. 7). Удерживая бегунок в том же положении, осторожно удалить проводник, потянув за него. Отрезать нити таким образом, чтобы их длина составила 2–3 см от наружного зева матки.

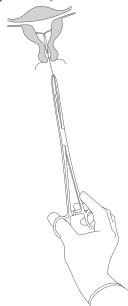


Важно: если возникли сомнения, что система установлена правильно, необходимо проверить положение Мирены®, например с помощью УЗИ или если необходимо, удалить систему и ввести новую, стерильную систему. Удалить систему, если она не полностью находится в полости матки. Удаленная система не должна повторно использоваться.

Удаление/замена Мирены®

Перед удалением/заменой Мирены®, необходимо ознакомиться с инструкцией по ее применению.

Мирену® удаляют путем осторожно вытягивания за нити, захваченные щипцами (рис. 8).



Можно установить новую систему Мирена® сразу же после удаления старой.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. У большинства женщин после установки препарата Мирена® происходит изменение характера циклических кровотечений. В течение первых 90 дней применения препарата Мирена® увеличение продолжительности кровотечений отмечают 22% женщин, а нерегулярные кровотечения отмечаются у 67% женщин, частота этих явлений снижается соответственно до 3 и 19% к концу первого года ее применения. Одновременно аменорея развивается у 0%, а редкие кровотечения — у 11% пациенток в течение первых 90 дней применения. К концу первого года применения частота этих явлений увеличивается, до 16 и 57% соответственно.

При применении препарата Мирена® в комбинации с продолжительной заместительной терапией эстрогенами, у большинства женщин в течение первого года применения циклические кровотечения постепенно прекращаются.

В таблице приведены данные по частоте возникновения нежелательных лекарственных реакций, о которых сообщалось при применении препарата Мирена®. По частоте возникновения нежелательные реакции (НР) делятся на очень частые ($\geq 1/10$), частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и с неизвестной частотой. В таблице НР представлены по классам системы органов согласно MedDRA. Данные по частоте отражают приблизительную частоту возникновения НР, зарегистрированных в ходе клинических исследований препарата Мирена® по показаниям «контрацепция» и «идиопатическая меноррагия» с участием 5091 женщин. НР, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препарата Мирена® по показанию «профилактика гиперплазии эндометрия

при проведении заместительной терапии эстрогенами» (с участием 514 женщин), наблюдались с той же частотой, за исключением случаев, обозначенных сносками (*, **).

* «Часто» по показанию «профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами».

** «Очень часто» по показанию «профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами».

Для описания определенных реакций, их синонимов и связанных с ними состояний в большинстве случаев использована терминология, соответствующая MedDRA.

Дополнительная информация

Если у женщины с установленным препаратом Мирена® наступает беременность, относительный риск экстраэмбриональной беременности повышается. Партнер может ощущать нити во время полового акта.

Риск возникновения рака молочной железы при применении препарата Мирена® по показанию «профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами» неизвестен. Сообщалось о случаях рака молочной железы (частота неизвестна, см. «С осторожностью» и «Особые указания»).

Сообщалось о следующих НР в связи с процедурой установки или удаления препарата Мирена®: боль во время процедуры, кровотечение во время процедуры, вазовагальная реакция, связанная с установкой, сопровождающаяся головокружением или обмороком. Процедура может спровоцировать эпилептический припадок у пациенток, страдающих эпилепсией.

Инфицирование. После установки ВМС сообщалось о случаях сепсиса (включая стрептококковый сепсис группы А) (см. «Особые указания»).

Таблица

Системно-органный класс	Степень частоты				
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	—	—	—	—	Повышенная чувствительность к препарату или компоненту препарата (в т.ч. сыпь, крапивница, ангионевротический отек)
Психические расстройства		Подавленное настроение депрессия	—	—	—;
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Мигрень	—	—	—
Желудочно-кишечные нарушения	Боли в животе/боли в области малого таза	Тошнота	—	—	—
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	—	Акне, гирсутизм	Алопеция	—	—
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	—	Боль в спине**	—	—	—
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Изменение объема кровопотери, включая увеличение или уменьшение интенсивности кровотечений, мажущие кровянистые выделения, олигоменорея и аменорея, вульвовагинит*, выделения из половых путей*	Инфекция органов малого таза, кисты яичников, дисменорея, боль в молочных железах**, экспульсия ВМС (полная или частичная)	—	Перфорация матки	—
Результаты обследования	—	—	—	—	Повышенное АД

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Метаболизм гестагенов может усиливаться при одновременном применении веществ, являющихся индукторами ферментов, особенно изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, таких как противосудорожные средства (например фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и средства для лечения ин-

фекций (например рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз). Влияние этих препаратов на эффективность Мирены® не известно, но полагают, что оно не существенно, поскольку Мирена® обладает главным образом местным действием.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Не отмечено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Мирена® следует с осторожностью ис-

пользовать у женщин с врожденными или приобретенными клапанными пороками сердца, имея в виду риск септического эндокардита. При установке или удалении ВМС этим больным следует назначать антибиотики с целью профилактики.

Левоноргестрел в низких дозах может влиять на толерантность к глюкозе, в связи с чем ее содержание в крови следует регулярно проверять у женщин, больных сахарным диабетом и использующих препарат Мирена®. Однако как правило, нет необходимости в изменении терапевтических назначений у женщин с сахарным диабетом, применяющих препарат Мирена®.

Некоторые проявления полипоза или рака эндометрия могут маскироваться нерегулярными кровотечениями. В таких случаях необходимо дополнительное обследование для уточнения диагноза.

Препарат Мирена® не относится к препаратам первого выбора ни для молодых женщин, никогда не бывших беременными, ни для женщин в постменопаузальный период с выраженной атрофией матки.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение препарата Мирена® не увеличивает риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде в возрасте до 50 лет. В связи с ограниченными данными, полученными в ходе исследования препарата Мирена® по показанию «профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами», риск возникновения рака молочной железы при применении препарата Мирена® по данному показанию не может быть подтвержден или опровергнут.

Олиго- и аменорея. Олиго- и аменорея у женщин фертильного возраста развивается постепенно, примерно в 57% и 16% случаев к концу первого года применения препарата Мирена®. Если менструации отсутствуют в те-

чение 6 нед после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность при аменорее не обязательны, если только отсутствуют другие признаки беременности.

Когда препарат Мирена® применяют в комбинации с постоянной заместительной эстрогенной терапией, у большинства женщин постепенно развивается аменорея в течение первого года.

Инфекции органов малого таза. Трубка-проводник помогает защитить препарат Мирена® от загрязнений микроорганизмами во время установки, а устройство для введения препарата Мирена® специально сконструировано так, чтобы свести к минимуму риск инфекции.

Установлено, что наличие множества половых партнеров является фактором риска инфекций органов малого таза. Инфекции органов малого таза могут иметь серьезные последствия: они способны нарушать детородную функцию и повышать риск эктопической беременности.

Как и при других гинекологических или хирургических процедурах, тяжелая инфекция или сепсис (включая стрептококковый сепсис группы А) может развиваться после установки ВМС, хотя это случается крайне редко. При рецидивирующем эндометрите или инфекции органов малого таза, а также при тяжелых или острых инфекциях, резистентных к лечению в течение нескольких дней, препарат Мирена® должен быть удален. Даже в случаях, когда лишь отдельные симптомы указывают на возможность инфекции, показаны бактериологическое исследование и мониторинг.

Экспульсия. Возможные признаки частичной или полной экспульсии любой ВМС: кровотечение и боль. Однако выпадение ВМС может произойти незаметно для женщины, что приводит к прекращению контрацептивного действия. Частичная экспульсия может уменьшить эффективность препарата

Мирена®. Поскольку препарат Мирена® уменьшает менструальную кровопотерю, ее увеличение может указывать на экспульсию ВМС.

При неправильном положении в полости матки ВМС должна быть удалена. В это же время может быть установлена новая система. Необходимо объяснить женщине, как проверять нити препарата Мирена®.

Перфорация и пенетрация. Перфорация или пенетрация тела или шейки матки ВМС происходит редко, в основном во время установки, и может снизить эффективность препарата Мирена®. В этих случаях систему следует удалить. Возможно повышение риска перфорации при установке ВМС после родов, в период лактации и у женщин с фиксированным загибом матки.

Эктопическая беременность. Женщины с эктопической беременностью в анамнезе, перенесшие операции на маточных трубах или инфекцию органов малого таза подвержены более высокому риску эктопической беременности. Возможность эктопической беременности следует учитывать в случае боли внизу живота, особенно если она сочетается с прекращением менструаций, или когда у женщины с аменореей начинается кровотечение. Частота эктопической беременности при применении препарата Мирена® составляет примерно 0,1% в год. Абсолютный риск эктопической беременности у женщин, применяющих препарат Мирена®, является низким. Однако если у женщины с установленным препаратом Мирена® наступает беременность, относительная вероятность эктопической беременности выше.

Потеря нитей. Если при гинекологическом исследовании нити для удаления ВМС не удается обнаружить в области шейки матки, необходимо исключить беременность. Нити могут быть втянуты в полость матки или канал шейки матки и становиться вновь

видимыми после очередной менструации. Если беременность исключена, месторасположение нитей обычно удается определить с помощью острого зондирования соответствующим инструментом. Если обнаружить нити не удастся, возможно произошла экспульсия ВМС из полости матки. Чтобы определить правильность расположения системы, можно использовать УЗИ. В случае его недоступности или безуспешности для определения локализации препарата Мирена® используют рентгенологическое исследование.

Кисты яичников. Поскольку контрацептивный эффект препарата Мирена® обусловлен, главным образом, его местным действием, у женщин фертильного возраста обычно наблюдаются овуляторные циклы с разрывом фолликулов. Иногда атрезия фолликулов задерживается, и их развитие может продолжаться. Такие увеличенные фолликулы клинически невозможно отличить от кист яичника. О кистах яичников в качестве побочной реакции сообщалось приблизительно у 7% женщин, применявших препарат Мирена®. В большинстве случаев эти фолликулы не вызывают никаких симптомов, хотя иногда они сопровождаются болью внизу живота или болью при половом акте. Как правило, кисты яичников исчезают самостоятельно на протяжении 2–3 мес наблюдения. Если этого не произошло, рекомендуется продолжать наблюдение с помощью УЗИ, а также проведение лечебных и диагностических мероприятий. В редких случаях приходится прибегать к хирургическому вмешательству.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Не наблюдалось.

ФОРМА ВЫПУСКА. Внутриматочная терапевтическая система, левоноргестрел 20 мкг/24 ч. 1 внутриматочную терапевтическую систему, лево-

норгестрел 20 мкг/24 ч помещают в стерильный блистер из материала ТУ-ВЕК и полиэстера (PETG или APET). Блистер помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

НАТИВА (NATIVA)

Десмопрессин* 229

Натива ООО (Россия)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активное вещество:

десмопрессина ацетат 0,1 мг
0,2 мг

(в пересчете на десмопрессин:
0,089 мг/ 0,178 мг)

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 10 мг/10 мг; кросповидон XL — 5 мг/5 мг; магния стеарат — 2 мг/2 мг; лудипресс — до 200 мг/до 200 мг

в пересчете на компоненты: лактозы моногидрат — 170,1 мг/170 мг; кросповидон — 6,4 мг/6,4 мг; повидон — 6,4 мг/6,4 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетка по 0,1 или 0,2 мг: белая, круглая, плоская, с риской с одной стороны.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Десмопрессин — структурный аналог естественного гормона аргинин-вазопрессина, с выраженным антидиуретическим действием. Десмопрессин получен в результате изменений в строении молекулы вазопрессина — дезаминирование L-цистеина и замещение 8-L-аргинина на 8-D-аргинин.

Десмопрессин увеличивает проницаемость эпителия дистальных отделов извитых канальцев нефрона для воды и повышает ее реабсорбцию. Структурные изменения в сочетании со значительно усиленной антидиуретической способностью приводят к менее выраженному действию десмопрессина на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов по сравнению с вазопрессином, что обуславливает отсутствие нежелательных спастических побочных эффектов. В отличие от вазопрессина действует более длительно и не вызывает повышение АД.

Применение десмопрессина при несахарном диабете центрального генеза приводит к уменьшению объема выделяемой мочи, одновременному повышению осмолярности мочи и снижению осмолярности плазмы крови. Это приводит к снижению частоты мочеиспускания и уменьшению ночной полиурии.

Максимальный антидиуретический эффект при приеме внутрь наступает через 4–7 ч. Антидиуретическое действие при приеме внутрь в дозе 0,1–0,2 мг — до 8 ч, в дозе 0,4 мг — до 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* При приеме внутрь $C_{\max}$ в плазме достигается в течение 0,9 ч. V_d составляет 0,2–0,3 л/кг. Одновременный прием пищи может снижать степень всасывания из ЖКТ на 40%.

Распределение. Абсорбция при приеме внутрь — 5%. Десмопрессин не проникает через ГЭБ.

Выведение. Выводится почками. $T_{1/2}$ при приеме внутрь — 1,5–2,5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- несахарный диабет центрального генеза;
- первичный ночной энурез у детей старше 5 лет;
- ночная полиурия у взрослых (в качестве симптоматической терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к десмопрессину или другим компонентам препарата;
- привычная или психогенная полидипсия;
- сердечная недостаточность и другие состояния, требующие назначения мочегонных препаратов;
- гипонатриемия, в т.ч. в анамнезе (концентрация ионов натрия в плазме крови ниже 135 ммоль/л);
- почечная недостаточность средней и тяжелой степени (С_л креатинина ниже 50 мл/мин);
- детский возраст до 4 лет (для лечения несахарного диабета) и 5 лет (для лечения первичного ночного энуреза);
- синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С особой осторожностью: пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) в связи с высоким риском развития побочных эффектов (задержка жидкости, гипонатриемия). При назначении терапии препаратом Натива через 3 дня после начала приема и при каждом увеличении дозы следует определять концентрацию натрия в плазме крови и контролировать состояние пациента.

С осторожностью: почечная недостаточность, фиброз мочевого пузыря, нарушения водно-электролитного

баланса, потенциальный риск повышения ВЧД, беременность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. По известным данным, при применении десмопрессина у беременных с несахарным диабетом не отмечалось побочного действия на течение беременности, на состояние здоровья беременной, плода и новорожденного.

Однако следует соотносить предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода.

Как показали исследования, количество десмопрессина, попадающего в организм новорожденного с грудным молоком женщины, принимающей высокие дозы десмопрессина, значительно меньше того, которое способно повлиять на диурез.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.* Оптимальную дозу препарата подбирают индивидуально.

Препарат следует принимать через некоторое время после приема пищи, поскольку прием пищи может повлиять на всасывание препарата и его эффективность.

Несахарный диабет центрального генеза: рекомендуемая начальная доза для детей старше 4 лет и взрослых составляет 0,1 мг 1–3 раза в день. В последующем дозу подбирают в зависимости от ответной реакции на лечение. Обычно дневная доза составляет от 0,2 до 1,2 мг. Для большинства пациентов оптимальной поддерживающей дозой является 0,1–0,2 мг 1–3 раза в день.

Первичный ночной энурез: рекомендуемая начальная доза для детей старше 5 лет и взрослых составляет 0,2 мг на ночь. При отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 0,4 мг. Рекомендуемый курс непрерывного лечения составляет 3 мес. Решение о продолжении лечения следует принимать на основании клинических данных, которые будут наблюдаться после отмены препарата в течение 1 нед. Необходим контроль соблюдения

ограничения приема жидкости в вечернее время.

Ночная полиурия у взрослых: рекомендуемая начальная доза составляет 0,1 мг на ночь. При отсутствии эффекта в течение 7 дней дозу увеличивают до 0,2 мг и в последующем — до 0,4 мг (частота увеличения дозы — не более 1 раза в неделю). Следует помнить об опасности задержки жидкости в организме. Если после 4 нед лечения и корректировки дозы адекватного клинического эффекта не наблюдается, продолжать применение препарата не рекомендуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто побочные эффекты наблюдаются в случаях, когда лечение проводится без ограничения приема жидкости — возникает задержка жидкости и/или гипонатриемия, которые могут быть бессимптомными или проявляться нижеперечисленными симптомами.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение; в тяжелых случаях — судороги.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту.

Прочие: периферические отеки, увеличение массы тела, транзиторная тахикардия, покраснение глаз.

Известно, что при одновременном применении десмопрессина с оксипутином или имипрамином возможно гипонатриемические судороги.

Если любые из указанных в описании побочных эффектов усугубляются или пациентом замечены любые другие побочные эффекты, не указанные в описании, следует сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении десмопрессин усиливает действие гипертензивных средств.

При одновременном применении бупропиона, тетрациклин, препараты лития, норэпинефрин ослабляют антидиуретическое действие десмопрессина.

При одновременном применении десмопрессина с НПВС возможно повышение риска возникновения побочных эффектов.

При одновременном применении индометацин усиливает, но не увеличивает продолжительность действия десмопрессина.

При одновременном применении трициклические антидепрессанты, СИОЗС, наркотические анальгетики, НПВС, ламотриджин, хлорпромазин и карбамазепин, способные вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, могут усиливать антидиуретический эффект десмопрессина и приводить к повышению риска задержки жидкости и гипонатриемии.

При применении десмопрессина с лоперамидом возможно трехкратное повышение концентрации десмопрессина в плазме, что существенно повышает риск задержки жидкости и возникновения гипонатриемии. Возможно, другие лекарственные препараты, замедляющие перистальтику, могут вызвать аналогичный эффект.

При одновременном применении десмопрессина с диметиколом возможно уменьшение абсорбции десмопрессина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* увеличение длительности действия десмопрессина и повышение риска возникновения задержки жидкости (головная боль, тошнота, рвота, периферические отеки, судороги) и гипонатриемии, при которой концентрация ионов натрия в плазме крови ниже 135 ммоль/л.

Лечение: следует обратиться к врачу. При гипонатриемии — прекращение применения препарата, отмена ограничения по приему жидкости, возможно проведение инфузии 0,9% или гипертонического раствора натрия хлорида. При выраженной задержке жидкости (судороги и потеря сознания)

ния) — к вышеперечисленной терапии следует присоединить фуросемид.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Наиболее часто гипонатриемия возникает у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет). Необходим контроль при лечении детей, подростков, пациентов с риском повышения внутричерепного давления. Во избежание развития побочных эффектов следует в обязательном порядке ограничить до минимума прием жидкости за 1 ч до применения и в течение 8 ч после приема препарата у пациентов с первичным ночным энурезом.

Препарат Натива не следует применять, когда имеются другие дополнительные причины для задержки жидкости и электролитных расстройств. Высокий риск развития побочных эффектов имеют пациенты пожилого возраста с исходно низкой концентрацией натрия в плазме крови и полиурией от 2,8 до 3 л.

Профилактика развития гипонатриемии состоит в увеличении частоты определения натрия в плазме крови, особенно при одновременном применении с препаратами, вызывающими синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (трициклические антидепрессанты, СИОЗС, наркотические анальгетики, ламотриджин, хлорпромазин и карбамазепин) и НПВС. При возникновении острого недержания мочи, дизурии и/или никтурии, инфекции мочевыводящих путей, подозрении на опухоль мочевого пузыря или предстательной железы, наличии полидипсии и декомпенсированного сахарного диабета диагностику и лечение указанных состояний и заболеваний следует проводить до начала лечения препаратом Натива.

При развитии на фоне лечения системных инфекций, лихорадки, гастроэнтерита применение препарата следует прекратить.

Возможное влияние на способность управлять автомобилем или выпол-

нять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В настоящее время данные о возможном влиянии препарата Натива на способность водить автомобиль и управлять механизмами отсутствуют. Тем не менее, применение препарата может привести к развитию таких побочных эффектов как головокружение, головная боль, которые могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки 0,1 мг; 0,2 мг.

По 30 таблеток во флаконах полимерных, укупоренных пластмассовыми крышками с осушителем. По 1 флакону в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Натрия дезоксирибонуклеат (Sodium deoxyribonucleate)

 *Синонимы*

Деринат®: р-р д/местн. и наружн. прим. (Техномедсервис).....226

НЕБИДО (NEBIDO®)

Тестостерон* 577

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для внутримышечного введения 1 амп.

активное вещество:

тестостерона ундеканат . . 1000 мг
вспомогательные вещества: бензилбензоат — 2000 мг; касторовое масло очищенное для парентерального введения — 1180 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный желтоватый масляный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тестостерона ундеканонат является эфиром природного андрогена, тестостерона. Активная форма, тестостерон, образуется в результате расщепления боковой цепи.

Эндогенный тестостерон является самым важным андрогеном в мужском организме и синтезируется, главным образом, в яичках и, в меньшей степени, в коре надпочечников.

Тестостерон отвечает за формирование мужских характеристик во время внутриутробного развития, в раннем детстве, а также в период полового созревания, а впоследствии за поддержание мужского фенотипа и андрогензависимых функций (например сперматогенез, половые железы). Он также регулирует выполнение некоторых функций, например, в коже, мышцах, костях скелета, почках, печени, костном мозге и ЦНС.

Недостаточная секреция тестостерона приводит к мужскому гипогонадизму, который характеризуется низкими концентрациями тестостерона в сыворотке. К симптомам, связанным с мужским гипогонадизмом, кроме прочего, относятся импотенция, снижение полового влечения, утомляемость, депрессивные настроения, отсутствие, недоразвитость или регресс вторичных половых признаков, а также повышенный риск остеопороза. Экзогенные андрогены назначаются с целью повышения недостаточных уровней эндогенного тестостерона и уменьшения симптомов гипогонадизма.

В зависимости от органа-мишени характер действия тестостерона является, главным образом, андрогенным (например простата, семенные пузырьки, придаток яичка) или белково-анаболическим (мышцы, кости, кроветворная система, почки, печень). Действия тестостерона в некоторых органах проявляются после перифе-



рического превращения тестостерона в эстрадиол, который затем связывается с эстрогенными рецепторами в ядрах клеток-мишеней (например гипофиза, жировой ткани, головного мозга, костей и тестикулярных лейдиговских клеток).

У мужчин, страдающих гипогонадизмом, использование андрогенов снижает массу жировой ткани тела, увеличивает нежировую массу тела, а также предотвращает потерю костной ткани. Андрогены могут улучшить половую функцию, а также оказывать положительное психотропное влияние путем улучшения настроения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция. Небидо® представляет собой внутримышечный препарат-депо, содержащий тестостерона ундеканонат, и по этой причине эффект первого пассажа отсутствует. После в/м инъекции тестостерона ундеканата в виде масляного раствора данное соединение постепенно высвобождается из депо и почти полностью расщепляется сывороточными эстеразами на тестостерон и ундекановую кислоту. Возрастание сывороточных концентраций тестостерона

относительно базальных показателей может определяться уже на следующий день после инъекции.

Распределение. В ходе двух отдельных исследований средние значения $C_{\max}$ тестостерона, составляющие 24 и 45 нмоль/л, определялись, соответственно, через 14 и 7 дней после однократной в/м инъекции 1000 мг тестостерона ундеканата мужчинам, страдающим гипогонадизмом. Постмаксимальные уровни тестостерона снижались с $T_{1/2\beta}$, составляющим приблизительно 53 дня.

В сыворотке мужчины около 98% циркулирующего тестостерона связывается с глобулином, связывающим половые стероиды, и альбумином. Биологически активной считается только свободная фракция тестостерона. После в/в инфузии тестостерона пожилым мужчинам кажущийся объем распределения определялся на уровне приблизительно 1 л/кг.

Метаболизм. Тестостерон, образующийся из тестостерона ундеканата в результате расщепления эфирной связи, метаболизируется и выводится из организма теми же путями, что и эндогенный тестостерон. Ундекановая кислота метаболизируется путем β -окисления так же, как и другие алифатические карбоновые кислоты. **Выведение из организма.** Тестостерон подвергается значительному метаболизму в печени и за ее пределами. После введения меченого тестостерона около 90% радиоактивности определяется в моче в виде глюкуронидных и сульфатных кислотных конъюгатов, а 6% после прохождения кишечного-печеночной циркуляции обнаруживается в фекалиях. Определяемые в моче продукты включают андростерон и этиохоланолон.

Равновесная концентрация. После повторных в/м инъекций 1000 мг тестостерона ундеканата мужчинам, страдающим гипогонадизмом, при интервале между инъекциями 10 нед равновесная концентрация достига-

лась между 3-й и 5-й инъекциями. Средние значения $C_{\max}$ и $C_{\min}$ тестостерона в равновесном состоянии составляли около 42 и 17 нмоль/л соответственно.

Постмаксимальные уровни тестостерона в сыворотке снижались с $T_{1/2\beta}$, равным примерно 90 дням, что соответствует скорости высвобождения вещества из депо.

ПОКАЗАНИЯ. Недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активной субстанции или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- наличие андрогензависимой карциномы простаты или молочной железы у мужчин;
- гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям;
- опухоль печени в настоящее время или в анамнезе.

Небидо® противопоказан женщинам.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Не применяют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Инъекция Небидо® (в 1 ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканата) производится 1 раз в 10–14 нед. При такой частоте инъекций обеспечивается поддержание достаточного уровня тестостерона, и не происходит кумуляция вещества.

Небидо® предназначен строго для в/м инъекций. Инъекции следует производить очень медленно. Необходимо тщательно следить за тем, чтобы вводимое вещество не попало в сосуд.

Начало лечения. Перед началом лечения следует определить величину содержания тестостерона в сыворотке. Первый интервал между инъекциями может быть сокращен, но он должен составлять не менее 6 нед. C_{ss} при такой дозе достигается быстро.

Индивидуальная корректировка лечения. В конце интервала между инъек-

циями рекомендуется измерять величину содержания тестостерона в слюворотке. Если его уровень ниже нормальных показателей, то данный факт может свидетельствовать о необходимости сокращения интервала между инъекциями. При высоких концентрациях следует рассмотреть вопрос о целесообразности продления данного интервала. Интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10–14 нед.

Особые категории пациентов
Дети и подростки. Небидо® не предназначен для применения у детей и подростков, поскольку для него не проводились клинические исследования у мужчин в возрасте до 18 лет.

Пациенты пожилого возраста. Имеющиеся ограниченные данные не указывают на необходимость корректировки дозы у пациентов пожилого возраста.

Пациенты с нарушениями функции печени. Никаких официальных исследований у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось. Использование Небидо® противопоказано у мужчин с опухолями печени в настоящее время или в анамнезе.

Пациенты с почечной недостаточностью. Никаких официальных исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В ходе клинических испытаний в ряде случаев регистрировались следующие побочные действия, предположительно связанные с использованием Небидо® (табл. 1):

Таблица 1

Система организма	Часто* ($\geq 1/100$)
Желудочно-кишечная система	диарея
Скелетно-мышечная система	боль в ногах, артралгия
ЦНС	головокружение, головная боль
Дыхательная система	нарушение дыхания

Система организма	Часто* ($\geq 1/100$)
Кожа и придатки кожи	акне, гинекомастия, зуд, кожные нарушения
Мочеполовая система	боль в яичках, заболевания простаты**, боль в молочных железах
Общие нарушения и состояние места инъекции	боль в месте инъекции, подкожная гематома в месте инъекции, повышенное потоотделение

*Вследствие малой выборки участников исследований, частота возникновения каждого зарегистрированного побочного действия, появления которого предположительно связано с использованием препарата, попадает, по меньшей мере, в категорию «часто» ($\geq 1/100$)

**Имел место 1 случай уплотнения средней части небольшой по размеру простаты

В литературе отмечались следующие побочные реакции на препараты, содержащие тестостерон: (табл. 2)

Таблица 2

Система организма	Побочные действия
Кровь и лимфатическая система	редкие случаи полицитемии
Метаболические и алиментарные нарушения	увеличение массы тела
Скелетно-мышечная система	мышечные судороги
ЦНС	нервозность, враждебность, депрессия
Дыхательная система	апноэ во сне
Гепатобилиарные нарушения	очень редко желтуха и отклонения в показателях функции печени
Кожа и придатки кожи	могут иметь место различные кожные реакции, включая акне, себорею и облысение
Репродуктивная система и молочные железы	изменения либидо, увеличение частоты эрекций; терапия препаратами с высокими дозами тестостерона обычно вызывает обратимое прекращение или снижение сперматогенеза, что в результате приводит к уменьшению размера яичек; терапия гипогонадизма посредством замещения тестостерона в редких случаях может вызывать персистирующие болезненные эрекции (приапизм)

Н

Система организма	Побочные действия
Общие нарушения и состояние места инъекции	долговременное лечение тестостероном или его использование в высоких дозах иногда могут приводить к учащению случаев задержки жидкости и отеков; могут возникать реакции в месте инъекции, а также аллергические реакции

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Андрогены могут повысить сахароснижающие эффекты инсулина. Может появиться необходимость снизить дозу гипогликемического препарата.

Возможно взаимодействие с препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты (например барбитураты), что может привести к возрастанию клиренса тестостерона.

Андрогены могут повлиять на метаболизм других ЛС. В соответствии с этим, концентрации лекарственных веществ в плазме и тканях могут изменяться: например, может наблюдаться возрастание сыровоточных концентраций оксифенбутазола. Кроме того, тестостерон и его производные могут повышать активность пероральных антикоагулянтов, что может привести к необходимости корректировки дозы. Независимо от данного факта, в качестве общего правила следует всегда соблюдать ограничения, касающиеся в/м инъекций пациентам с приобретенными или наследственными нарушениями свертываемости крови.

Поскольку исследований совместимости не проводилось, не следует смешивать препарат с другими лекарственными средствами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В случае передозировки особых терапевтических мероприятий не требуется, за исключением приостановки терапии или снижения дозы.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. При использовании андрогенов для лечения пожилых пациентов может повышаться риск развития гиперпла-

зии простаты. Несмотря на отсутствие явных признаков того, что андрогены действительно могут вызывать карциному простаты, они могут способствовать росту уже имеющейся карциномы простаты. В этой связи, перед началом лечения препаратами, содержащими тестостерон, карцинома простаты должна быть исключена.

В качестве профилактики рекомендуется проводить регулярные обследования простаты у мужчин.

У пациентов, находящихся на длительной терапии андрогенами, рекомендуется периодически проверять уровни гемоглобина и гематокрита с целью выявления случаев полицитемии (см. раздел «Побочные действия»).

На фоне использования таких гормональных веществ, как соединения с тестостероном, в редких случаях наблюдались доброкачественные и, еще реже, злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. Если у мужчины, использующего Небидо®, имеют место сильные боли в верхней части живота, увеличена печень, или присутствуют признаки внутрибрюшного кровотечения, то при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия печеночной опухоли.

Необходимо соблюдать осторожность в отношении пациентов, склонных к отекам.

Использование тестостерона для лечения детей наряду с маскулинизацией может вызывать ускорение роста и созревания костной ткани, а также преждевременное замыкание зоны роста эпифиза, что в результате приведет к снижению конечного роста. Возможно появление обыкновенных угрей.

Существующий синдром апноэ во сне может усилиться.

Андрогены не используются для усиления развития мышц у здоровых субъектов, равно как и для повышения физической работоспособности.

Как и все масляные растворы, Небидо® вводится в/м. Опыт показывает, что при чрезвычайно медленном введении раствора можно избежать появления кратковременных реакций, в редких случаях наблюдающихся во время или сразу после инъекции масляного раствора (позывы к кашлю, приступы кашля, дыхательная недостаточность).

Небидо® не оказывает влияния на возможность управлять автомобилем и использовать механизмы.

С осторожностью — пациентам с синдромом апноэ.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл. По 4 мл препарата в ампуле из янтарного стекла типа 1. 1 ампл. помещают в картонную пачку с клеенным ампульным держателем из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НОВОМИКС® 30 ПЕНФИЛЛ® (NOVOMIX® 30 PENFILL®)

Инсулин аспарт двухфазный* 288

Novo Nordisk (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Суспензия для подкожного введения 1 мл
активное вещество:

инсулин аспарт — растворимый инсулин аспарт (30%) и кристаллы инсулина аспарт протамина (70%) 100 ЕД (3,5 мг)

вспомогательные вещества: глицерол — 16 мг; фенол — 1,5 мг; метакрезол — 1,72 мг; цинка хлорид — 19,6 мг; натрия хлорид — 0,877 мг; натрия гидрофосфата дигидрат — 1,25 мг; протамина сульфат — около 0,33 мг; натрия гидроксид — около 2,2 мг; кислота

хлористоводородная — около 1,7 мг; вода для инъекций — до 1 мл
1 картридж (3 мл) содержит 300 ЕД
ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Гомогенная суспензия белого цвета, не содержащая комочков. В образце могут появляться хлопья. При стоянии суспензия расслаивается, образуя белый осадок и бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость.

При перемешивании осадка по методике, описанной в Инструкции по медицинскому применению, должна образовываться однородная суспензия.

ФАРМАКОДИНАМИКА. НовоМикс® 30 Пенфилл® представляет собой двухфазную суспензию, состоящую из растворимого инсулина аспарт (30% аналога инсулина короткого действия) и кристаллов инсулина аспарт протамина (70% аналога инсулина средней продолжительности действия). Активным веществом НовоМикс® 30 Пенфилл® является инсулин аспарт, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.



сусп. для п/к введ. 100 ЕД/мл,
картр. 3 мл, бл. 5, пач. картон. 1
НовоМикс® 30 Пенфилл®

Инсулин аспарт является эквивалентным растворимому человеческому инсулину на основании показателей молярности.

Снижение уровня глюкозы в крови происходит за счет повышения ее внутриклеточного транспорта после связывания инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами мышечных и жировых тканей и одновременного торможения продукции глюкозы печенью. После подкожного введения НовоМикс® 30 Пенфилл® эффект развивается в течение 10–20 мин. Максимальный эффект наблюдается в пределах от 1 до 4 ч после инъекции. Продолжительность действия препарата достигает 24 ч.

В трехмесячном сравнительном клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2, которые получали НовоМикс® 30 Пенфилл® и двухфазный человеческий инсулин 30 2 раза в сутки перед завтраком и ужином, было показано, что НовоМикс® 30 Пенфилл® сильнее снижает постпрандиальный уровень глюкозы крови (после завтрака и ужина).

Мета-анализ данных, полученных в ходе 9 клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2, показал, что НовоМикс® 30 Пенфилл® при введении перед завтраком и ужином, обеспечивает лучший контроль постпрандиального уровня глюкозы крови (среднее увеличение прандиальных уровней глюкозы после завтрака, обеда и ужина, по сравнению с человеческим двухфазным инсулином 30. Хотя уровень глюкозы натощак у пациентов, использующих НовоМикс® 30 Пенфилл®, был выше, в целом НовоМикс® 30 Пенфилл® оказывает такое же воздействие на концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), как и двухфазный человеческий инсулин 30.

В клиническом исследовании с участием 341 пациента с сахарным диабе-

том типа 2, пациенты были рандомизированы в группы лечения только НовоМикс® 30 Пенфилл®, НовоМикс® 30 Пенфилл® в комбинации с метформином и метформином в комбинации с производным сульфонилмочевины. Концентрация HbA_{1c} после 16 нед лечения не отличалась у пациентов, получавших НовоМикс® 30 Пенфилл® в комбинации с метформином и у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. В данном исследовании у 57% пациентов базовая концентрация HbA_{1c} был выше 9%; у этих пациентов терапия препаратом НовоМикс® 30 Пенфилл® в комбинации с метформином привела к более значительному снижению концентрации HbA_{1c} , чем у пациентов получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины.

В другом исследовании больные сахарным диабетом типа 2 с неудовлетворительным контролем гликемии, принимавшие пероральные гипогликемические препараты, были рандомизированы в нижеследующие группы: получавшие НовоМикс® 30 дважды в день (117 больных) и получавшие инсулин гларгин 1 раз в день (116 больных). По прошествии 28 нед применения препаратов среднее уменьшение концентрации HbA_{1c} в группе НовоМикс® 30 Пенфилл® составило 2,8% (начальное среднее значение равнялось 9,7%). У 66% и 42% больных, применявших НовоМикс® 30 Пенфилл®, в конце исследования значения HbA_{1c} были ниже 7 и 6,5% соответственно. Среднее значение глюкозы плазмы крови натощак снизилось примерно на 7 ммоль/л (с 14 ммоль/л в начале исследования до 7,1 ммоль/л).

Результаты мета-анализа данных, полученных при проведении клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом типа 2, продемонстрировали снижение общего числа эпизодов ночной гипогликемии и тяжелой гипогликемии

при применении НовоМикс® 30 Пенфилл®, по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30. При этом общий риск возникновения дневной гипогликемии у пациентов, получавших НовоМикс® 30 Пенфилл®, был выше.

Дети и подростки. Было проведено 16-недельное клиническое исследование, в котором сравнивалось содержание глюкозы в крови после еды на фоне введения НовоМикс® 30 (до еды), человеческого инсулина/двухфазного человеческого инсулина 30 (до еды) и изофан-инсулина (вводимого перед сном). В исследовании участвовало 167 больных в возрасте от 10 до 18 лет. Средние значения HbA_{1c} в обеих группах оставались близкими к начальным значениям на протяжении всего исследования. Также при применении НовоМикс® 30 Пенфилл® или двухфазного человеческого инсулина 30 не наблюдалось различий в частоте возникновения гипогликемии.

Также было проведено двойное слепое перекрестное исследование в популяции больных в возрасте от 6 до 12 лет (всего 54 больных, по 12 нед на каждый вид лечения). Частота возникновения гипогликемии и повышение содержания глюкозы после приема пищи в группе больных, применявших НовоМикс® 30 Пенфилл®, были достоверно ниже по сравнению со значениями в группе больных, применявших двухфазный человеческий инсулин 30. Значения HbA_{1c} в конце исследования в группе применения двухфазного человеческого инсулина 30 были значительно ниже, чем в группе больных, применявших НовоМикс® 30 Пенфилл®.

Пожилые пациенты. Фармакодинамика НовоМикс® 30 Пенфилл® у пациентов пожилого и старческого возраста не исследовалась. Однако в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном на 19 больных сахарным диабе-

том типа 2 в возрасте 65–83 лет (средний возраст — 70 лет), сравнивали фармакодинамику и фармакокинетику инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина. Относительные различия значений показателей фармакодинамики (максимальной скорости инфузии глюкозы — GIR_{max} и площади под кривой скорости ее инфузии в течение 120 мин после введения препаратов инсулина — $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) между инсулином аспарт и человеческим инсулином у пожилых пациентов были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом.

Доклинические данные по безопасности

В ходе доклинических исследований не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В тестах *in vitro*, включавших в себя связывание с инсулиновыми и ИФР-1 рецепторами и влияние на рост клеток, было показано, что свойства инсулина аспарт аналогичны свойствам человеческого инсулина. Результаты исследований также показали, что степень диссоциации связанного инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами эквивалентна таковой для человеческого инсулина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В инсулине аспарт замещение аминокислоты пролин в позиции В28 на аспарагиновую кислоту уменьшает тенденцию молекул к образованию гексамеров в растворимой фракции НовоМикс® 30 Пенфилл®, которая наблюдается в растворимом человеческом инсулине. В связи с этим инсулин аспарт (30%) абсорбируется из подкожной жировой клетчатки быстрее, чем растворимый инсулин, содержащийся в двухфазном человеческом инсулине. Остальные 70% приходятся на долю

кристаллической формы протамин-инсулина аспарт, скорость всасывания которого такая же, как у человеческого НПХ инсулина.

$C_{\max}$ инсулина в сыворотке крови после введения НовоМикс® 30 Пенфилл® на 50% выше, чем у двухфазного человеческого инсулина 30. а $T_{\max}$ вдвое короче по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30. У здоровых добровольцев после подкожного введения препарата НовоМикс® 30 из расчета 0,2 ЕД/кг $C_{\max}$ инсулина аспарт в сыворотке крови достигалась через 60 мин и составляла (140 ± 32) пмоль/л. Длительность $T_{1/2}$ препарата НовоМикс® 30, которая отражает скорость всасывания связанной с протамином фракции, составляла 8–9 ч. Уровень инсулина в сыворотке крови возвращался к исходному через 15–18 ч после подкожного введения препарата. У больных сахарным диабетом типа 2 $C_{\max}$ достигалась через 95 мин после введения и оставалась выше исходной не менее 14 ч.

Пациенты пожилого и старческого возраста. Изучение фармакокинетики препарата НовоМикс® 30 у пациентов пожилого и старческого возраста не проводилось. Однако относительные различия значений показателей фармакокинетики между инсулином аспарт и человеческим растворимым инсулином у пожилых больных сахарным диабетом типа 2 (в возрасте 65–83 лет, средний возраст — 70 лет) были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом. У пожилых пациентов наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что приводило к замедлению $T_{1/2}$ (82 мин (межквартильный размах — 60–120 мин)), тогда как средняя $C_{\max}$ была схожа с таковой, наблюдаемой у более молодых больных сахарным диабетом типа 2, и немного меньше, чем у больных сахарным диабетом типа 1.

Пациенты с нарушением функции почек и печени. Изучение фармакокине-

тики препарата НовоМикс® 30 Пенфилл® у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводилось. Тем не менее, при увеличении дозы препарата у пациентов с различной степенью нарушения функции почек и печени не отмечено изменения в фармакокинетике растворимого инсулина аспарт.

Дети и подростки. Фармакокинетические свойства препарата НовоМикс® 30 Пенфилл® у детей и подростков не изучались. Однако фармакокинетические и фармакодинамические свойства растворимого инсулина аспарт изучались у детей (от 6 до 12 лет) и подростков (от 13 до 17 лет) с сахарным диабетом типа 1. У больных обеих возрастных групп инсулин аспарт характеризовался быстрой абсорбцией и значениями $T_{\max}$ схожими с таковыми у взрослых. Однако значения $C_{\max}$ в двух возрастных группах были различными, что указывает на важность индивидуального подбора доз инсулина аспарт.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата.

Не рекомендуется применять у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования по применению НовоМикс® 30 Пенфилл® у них не проводились.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Клинический опыт применения препарата НовоМикс® 30 Пенфилл® при беременности весьма ограничен.

Тем не менее, данные двух рандомизированных контролируемых клинических исследований (соответственно 157 и 14 беременных, получавших инсулин аспарт в базис-болюсном режиме терапии) не выявили никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с растворимым челове-

ческим инсулином. Кроме того, в клиническом рандомизированном исследовании с участием 27 женщин с гестационным диабетом, получавших инсулин аспарт и растворимый человеческий инсулин (инсулин аспарт получали 14 женщин, человеческий инсулин — 13) были продемонстрированы сходные профили безопасности для обоих типов инсулина.

В период возможного наступления беременности и в течение всего ее срока необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациенток с сахарным диабетом, и контролировать концентрацию глюкозы в крови. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

В период кормления грудью НовоМикс® 30 Пенфилл® может применяться без ограничений. Введение инсулина кормящей матери не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата НовоМикс® 30 Пенфилл®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

НовоМикс® 30 Пенфилл® предназначен для п/к введения. Нельзя вводить НовоМикс® 30 Пенфилл® в/в, т.к. это может привести к тяжелой гипогликемии. Следует также избегать в/м введения НовоМикс® 30 Пенфилл®. Нельзя использовать НовоМикс® 30 Пенфилл® для п/к инсулиновых инфузий (ПШИИ) в инсулиновых насосах.

Доза препарата НовоМикс® 30 Пенфилл® определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, в соответствии с потребностями пациента. Для достижения оптимального уровня гликемии рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и коррекцию дозы препарата.

Пациентам с сахарным диабетом типа 2 НовоМикс® 30 Пенфилл® можно назначать как в виде монотерапии, так и в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами в тех случаях, когда содержание глюкозы в крови недостаточно регулируется только пероральными гипогликемическими препаратами.

Начало терапии

Для больных сахарным диабетом типа 2, которым впервые назначен инсулин, рекомендуемая начальная доза НовоМикс® 30 Пенфилл® составляет 6 ЕД перед завтраком и 6 ЕД перед ужином. Также допускается введение 12 ЕД НовоМикс® 30 Пенфилл® один раз в день вечером (перед ужином).

Перевод пациента с других препаратов инсулина

При переводе пациента с двухфазного человеческого инсулина на НовоМикс® 30 Пенфилл® следует начинать с той же дозы и режима введения. Затем корректируют дозу в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (см. приведенные ниже рекомендации по титрованию дозы препарата). Как и всегда при переводе пациента на новый тип инсулина необходим строгий медицинский контроль в период перевода пациента и в первые недели использования нового препарата.

Интенсификация терапии

Усилить терапию НовоМикс® 30 Пенфилл® можно с помощью перехода с однократной суточной дозы на двукратную. Рекомендуется после достижения дозы 30 ЕД препарата переходить на применение НовоМикс® 30 Пенфилл® 2 раза в день, разделив дозу на две равные части — утреннюю и вечернюю (перед завтраком и ужином).

Переход на применение НовоМикс® 30 Пенфилл® 3 раза в день возможен при помощи разделения утренней дозы на две равные части и введения этих двух частей утром и в обед (трехкратная суточная доза).

Коррекция дозы

Для корректировки дозы препарата НовоМикс® 30 Пенфилл® используется наименьшее значение концентрации глюкозы в крови натощак, полученное в течение последних трех дней.

Для оценки адекватности предыдущей дозы используют значение концентрации глюкозы в крови перед следующим приемом пищи.

Коррекцию дозы можно проводить 1 раз в неделю до достижения целевого значения HbA_{1c} . Не следует увеличивать дозу препарата, если в этот период наблюдалась гипогликемия.

Коррекция дозы может быть необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или наличии сопутствующего заболевания.

Для коррекции дозы препарата НовоМикс® 30 Пенфилл® ниже приведены рекомендации по ее титрованию (см. табл.).

Концентрация глюкозы в крови перед приемом пищи	Корректировка дозы НовоМикс® 30 Пенфилл®, ЕД
<4,4 ммоль/л (<80 мг/дл)	-2
4,4-6,1 ммоль/л (80-110 мг/дл)	0 (не требуется)
6,2-7,8 ммоль/л (111-140 мг/дл)	+2
7,9-10 ммоль/л (141-180 мг/дл)	+4
>10 ммоль/л (>180 мг/дл)	+6

Особые группы пациентов

Как всегда при использовании препаратов инсулина, у пациентов особых групп следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально.

Пациенты пожилого и старческого возраста. НовоМикс® 30 Пенфилл® может использоваться у пожилых пациентов, однако опыт его применения в комбинации с пероральными

гипогликемическими препаратами у пациентов старше 75 лет ограничен.

Пациенты с недостаточностью функции почек и печени. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью потребность в инсулине может быть снижена.

Дети и подростки. НовоМикс® 30 Пенфилл® может применяться для лечения детей и подростков в возрасте старше 10 лет в тех случаях, когда предпочтительно использование предварительно смешанного инсулина. Существуют ограниченные клинические данные для детей в возрасте 6–9 лет (см. «Фармакодинамика»).

НовоМикс® 30 Пенфилл® следует вводить подкожно в область бедра или передней брюшной стенки. При желании препарат можно вводить в область плеча или ягодицы.

Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофии.

Как и при использовании любых других препаратов инсулина, продолжительность действия НовоМикс® 30 Пенфилл® зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

По сравнению с двухфазным человеческим инсулином, НовоМикс® 30 Пенфилл® начинает действовать более быстро, поэтому его следует вводить непосредственно перед приемом пищи. При необходимости можно вводить НовоМикс® 30 Пенфилл® вскоре после приема пищи.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат НовоМикс® 30, обусловлены, в основном, фармакологическим эффектом инсулина. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением при применении инсулина является гипогликемия. Частота возникновения побочных эффектов на фоне применения

препарата НовоМикс® 30 изменяется в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии.

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции, отеки и реакции в местах введения препарата (включающие боль, покраснение, крапивницу, воспаление, гематому, припухлость и зуд в месте инъекции). Эти симптомы обычно носят временный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию острой болевой нейропатии, которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии. Перечень побочных реакций представлен в таблице.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто — крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже Очень редко — анафилактические реакции*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто — гипогликемия*
Нарушения со стороны нервной системы	Редко — периферическая нейропатия (острая болевая нейропатия)

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто — крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже Очень редко — анафилактические реакции*
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто — нарушения рефракции Нечасто — диабетическая ретинопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто — липодистрофия*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто — реакции в местах введения, отеки

*См. *Описания отдельных побочных реакций*

Описания отдельных побочных реакций
Анафилактические реакции. Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности (в т.ч. генерализованная кожная сыпь, зуд, повышенное потоотделение, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение АД), которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия. Гипогликемия является наиболее частым побочным явлением. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать холодный пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение. Клинические исследо-

вания показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и контроля гликемии. В ходе клинических исследований не выявлено разницы в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии между пациентами, получающими терапию инсулином аспарт, и пациентами, использующими препараты человеческого инсулина.

Липодистрофия. Сообщалось о нечастых случаях развития липодистрофии. Липодистрофия может развиваться в месте введения препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеется ряд ЛС, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромкриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теofilлин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, ГКС, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, соматостатин, даназол, клонидин, блокаторы кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность в инсулине.

Алкоголь может как усиливать, так и снижать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость. Поскольку исследования совместимости не проводились, НовоМикс® 30 Пенфилл® не должен смешиваться с другими препаратами.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА. *Нельзя использовать НовоМикс® 30 Пенфилл®:*

- если у вас аллергия (гиперчувствительность) на инсулин аспарт или любой из компонентов, входящих в состав препарата НовоМикс® 30 Пенфилл® (см. «Лекарственная форма и состав»);
- если вы чувствуете приближение гипогликемии (низкий уровень сахара крови) (см. раздел *Гипогликемия*);
- для подкожных инсулиновых инфузий (ППНИ) в инсулиновых насосах;
- если картридж или устройство для введения с установленным картриджем роняли, или картридж поврежден или раздавлен;
- если были нарушены условия хранения препарата или он был заморожен;
- если инсулин не становится однородно белым и мутным после перемешивания;
- если в препарате после перемешивания остались белые комочки или если белые частички прилипают ко дну или стенкам картриджа.

Перед использованием НовоМикс® 30 Пенфилл®:

- проверьте этикетку, чтобы убедиться, что выбран правильный тип инсулина;
- всегда проверяйте картридж, включая резиновый поршень; не используйте картридж, если он имеет видимые повреждения, или виден зазор между поршнем и белой полоской на картридже; за дальнейшими указаниями обращайтесь к инструкции по использованию системы для введения инсулина;
- всегда используйте новую иглу для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение;
- НовоМикс® 30 Пенфилл® и иглы предназначены только для индивидуального использования.

НовоМикс® 30 предназначен для подкожных инъекций. Никогда не вводите этот инсулин внутривенно или внутримышечно.

Каждый раз меняйте место инъекции в пределах анатомической области. Это поможет уменьшить риск образования уплотнений и изъязвлений в месте инъекции. Лучшими местами для инъекций являются: передняя брюшная стенка, ягодицы, передняя поверхность бедра или плечо. Инсулин будет действовать быстрее, если он введен в область передней брюшной стенки. Регулярно проводите контроль концентрации глюкозы крови.

Процедура смешивания инсулина

Перед тем как поместить картридж в инъекционную систему для введения инсулина, поддержите его при комнатной температуре, а затем перемешайте, как описано ниже.

- При первом использовании НовоМикс® 30 Пенфилл® покатайте картридж между ладонями 10 раз — важно, чтобы при этом картридж находился в горизонтальном положении (см. рисунок А). Затем поднимите и опустите картридж 10 раз вверх-вниз между положениями **a** и **b**, как показано на рисунке В, чтобы стеклянный шарик внутри картриджа перемещался от одного конца картриджа к другому. Повторяйте эти манипуляции (см. рисунки А и В) до тех пор, пока жидкость не станет равномерно белой и мутной. Процедура перемешивания станет легче, если к этому моменту инсулин достиг комнатной температуры. Сразу же сделайте инъекцию.

- Перед каждой следующей инъекцией покачайте устройство для введения с находящимся в нем картриджем между положениями **a** и **b** (см. рисунок В), пока жидкость не станет равномерно белой и мутной, но не менее 10 раз. Сразу же сделайте инъекцию.

Проверьте, чтобы в картридже осталось как минимум 12 единиц инсулина для обеспечения равномерного перемешивания. Если осталось менее 12 единиц — используйте новый НовоМикс® 30 Пенфилл®.



рис. А

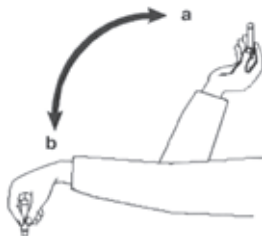


рис. В

Как вводить инсулин

- Инсулин следует вводить под кожу. Используйте технику инъекции, рекомендованную вашим врачом или медицинской сестрой, следуйте инструкциям по введению инсулина, описанным в руководстве к устройству для введения инсулина.

- Удерживайте иглу под кожей не менее 6 с. Держите пусковую кнопку нажатой, пока игла не будет извлечена из-под кожи. Это обеспечит введение полной дозы инсулина и предотвратит попадание крови в иглу или в картридж с инсулином.

- После каждой инъекции обязательно снимайте и выбрасывайте иглу; никогда не храните НовоМикс® 30 Пенфилл® с присоединенной иглой. В противном случае возможно вытекание жидкости из картриджа, что может привести к неправильной дозировке инсулина.

Не заправляйте картридж инсулином повторно.

НовоМикс® 30 Пенфилл® разработан для использования с инъекционными

системами для введения инсулина компании Ново Нордиск и иглами НовоФайн® или НовоТвист®.

Если одновременно для лечения используются препарат НовоМикс® 30 Пенфилл® и другой инсулин в картридже Пенфилл®, необходимо использовать две отдельные системы для введения инсулина, по одной для каждого типа инсулина.

В качестве меры предосторожности всегда носите с собой запасную систему для введения инсулина на случай потери или повреждения вашего НовоМикс® 30 Пенфилл®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы.*

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако *гипогликемия* может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы по отношению к потребности пациента.

Лечение. Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.

В случае *тяжелой гипогликемии*, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 мг до 1 мг глюкагона в/м или п/к (может вводить обученный человек), либо в/в раствор глюкозы (декстрозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в ввести декстрозу в случае, если через 10–15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять богатую углеводами пищу для профилактики рецидива гипогликемии.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

НовоМикс® 30 Пенфилл® и иглы предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа Пенфилл®.

НовоМикс® 30 Пенфилл® нельзя использовать, если он после перемешивания не становится однородно белым и мутным.

Следует подчеркнуть пациенту необходимость перемешивания суспензии НовоМикс® 30 Пенфилл® непосредственно перед использованием.

Нельзя использовать НовоМикс® 30 Пенфилл®, если он был заморожен. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Гипергликемия. Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете типа 1, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза. Как правило, симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. Симптомами гипергликемии являются чувство жажды, увеличение количества выделяемой мочи, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, а также появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Без соответствующего лечения гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом типа 1 может приводить к диабетическому кетоацидозу — состоянию, которое является потенциально летальным.

Гипогликемия. Пропуск приема пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка могут привести к гипогликемии. Гипогликемия также может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. «Побочные действие», «Передозировка»).

По сравнению с двухфазным человеческим инсулином введение НовоМикс® 30 Пенфилл® оказывает более выраженное гипогликемическое действие в течение 6 ч после введения. В связи с этим, в отдельных случаях может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или характера питания. После компенсации углеводного обмена, например при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета. Более строгий контроль уровня гликемии у больных может увеличивать риск развития гипогликемии, поэтому увеличение дозы препарата НовоМикс® 30 Пенфилл® необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем (см. «Способ применения и дозы»).

Поскольку НовоМикс® 30 Пенфилл® следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих ЛС, замедляющие всасывание пищи.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени, нарушении функции надпочечников, гипопиза или щитовидной железы.

При переводе пациента на другие типы инсулина, ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться или становиться менее выраженными, по сравнению с таковыми при использовании предыдущего типа инсулина.

Перевод больного с других препаратов инсулина. Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, типа, производителя и вида (человеческий инсулин, аналог человеческого инсулина) препаратов инсулина и/или способа производства может потребоваться изменение дозы. Пациентам, переходящим с других препаратов инсулина на лечение препаратом НовоМикс® 30 Пенфилл®, может потребоваться увеличение частоты инъекций или изменение дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. При необходимости коррекции дозы, она может быть произведена уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения.

Реакции в месте введения. Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомой, отеком и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы или предотвратить развитие этих реакций. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях может потребоваться отмена НовоМикс® 30 Пенфилл® из-за реакций в местах введения.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндиона-

ми и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндиоами необходимо прекратить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортными средствами и выполнения подобных работ.

ФОРМА ВЫПУСКА. Суспензия для подкожного введения, 100 ЕД/мл. В картриджах из стекла гидролитического класса 1, укупоренных каучуковыми дисками с одной стороны и каучуковыми поршнями с другой, по 3 мл; в картридж помещен стеклянный шарик, облегчающий перемешивание суспензии; в blisterной упаковке 5 картриджей; в пачке картонной 1 блистер.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НОВОМИКС® 30 ФЛЕКСПЕН® (NOVOMIX® 30 FLEXPEN®)

Инсулин аспарт двухфазный* 288

Novo Nordisk (Дания)



сусп. для п/к введ. 100 ЕД/мл,
шпр.-ручк. ФлексПен® 3 мл,
пач. картон. 5

НовоМикс® 30 ФлексПен®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Суспензия для подкожного введения 1 мл
активное вещество:

инсулин аспарт — растворимый инсулин аспарт (30%) и кристаллы инсулина аспарт протамина (70%)..... 100 ЕД
(3,5 мг)

вспомогательные вещества: глицерол — 16 мг; фенол — 1,5 мг; метакрезол — 1,72 мг; цинка хлорид — 19,6 мг; натрия хлорид — 0,877 мг; натрия гидрофосфата дигидрат — 1,25 мг; протамина сульфат — около 0,33 мг; натрия гидроксид — около 2,2 мг; кислота хлористоводородная — около 1,7 мг; вода для инъекций — до 1 мл

1 предварительно заполненная шприц-ручка (3 мл) содержит 300 ЕД

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

ФОРМЫ. Гомогенная суспензия белого цвета, не содержащая комочков. В образце могут появляться хлопья.

При хранении суспензия расслаивается, образуя белый осадок и бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость.

При перемешивании содержимого шприц-ручки по методике, описанной в инструкции по медицинскому применению, должна образовываться однородная суспензия.

ФАРМАКОДИНАМИКА. НовоМикс® 30 ФлексПен® представляет собой двухфазную суспензию, состоящую из растворимого инсулина аспарт (30% аналога инсулина короткого действия) и кристаллов инсулина аспарт протамина (70% аналога инсулина средней продолжительности действия). Активным веществом НовоМикс® 30 ФлексПен® является инсулин аспарт, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.

Инсулин аспарт является эквивалентным растворимому человеческому инсулину на основании показателей молярности.

Снижение концентрации глюкозы в крови происходит за счет повышения ее внутриклеточного транспорта после связывания инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами мышечных и жировых тканей и одновременного торможения продукции глюкозы печенью. После подкожного введения НовоМикс® 30 ФлексПен® эффект развивается в течение 10–20 мин. Максимальный эффект наблюдается в пределах от 1 до 4 ч после инъекции. Продолжительность действия препарата достигает 24 ч.

В трехмесячном сравнительном клиническом исследовании с участием

пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2, которые получали НовоМикс® 30 ФлексПен® и двухфазный человеческий инсулин 30 2 раза в сутки перед завтраком и ужином, было показано, что НовоМикс® 30 ФлексПен® сильнее снижает постпрандиальную концентрацию глюкозы крови (после завтрака и ужина).

Мета-анализ данных, полученных в ходе 9 клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2, показал, что НовоМикс® 30 ФлексПен® при введении перед завтраком и ужином, обеспечивает лучший контроль постпрандиальной концентрации глюкозы крови (среднее увеличение прандиальной концентрации глюкозы после завтрака, обеда и ужина), по сравнению с человеческим двухфазным инсулином 30. Хотя концентрация глюкозы натощак у пациентов, использующих НовоМикс® 30 ФлексПен®, была выше, в целом НовоМикс® 30 ФлексПен® оказывает такое же воздействие на концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), как и двухфазный человеческий инсулин 30.

В клиническом исследовании с участием 341 пациента с сахарным диабетом типа 2, пациенты были рандомизированы в группы лечения только НовоМикс® 30 ФлексПен®, НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с метформином и метформином в комбинации с производным сульфонилмочевины. Концентрация HbA_{1c} после 16 нед лечения не отличалась у пациентов, получавших НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с метформином и у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. В данном исследовании у 57% пациентов базовая концентрация HbA_{1c} был выше 9%; у этих пациентов терапия препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с метформином привела к более значительному сни-

жению концентрации HbA_{1c} , чем у пациентов получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины.

В другом исследовании больные сахарным диабетом типа 2 с неудовлетворительным контролем гликемии, принимавшие пероральные гипогликемические препараты, были рандомизированы в нижеследующие группы: получавшие НовоМикс® 30 дважды в день (117 больных) и получавшие инсулин гларгин 1 раз в день (116 больных). По прошествии 28 нед применения препаратов среднее уменьшение концентрации HbA_{1c} в группе НовоМикс® 30 ФлексПен® составило 2,8% (начальное среднее значение равнялось 9,7%). У 66% и 42% больных, применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®, в конце исследования значения HbA_{1c} были ниже 7 и 6,5% соответственно. Среднее значение глюкозы плазмы крови натощак снизилось примерно на 7 ммоль/л (с 14 ммоль/л в начале исследования до 7,1 ммоль/л).

Результаты мета-анализа данных, полученных при проведении клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом типа 2, продемонстрировали снижение общего числа эпизодов ночной гипогликемии и тяжелой гипогликемии при применении НовоМикс® 30 ФлексПен®, по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30. При этом общий риск возникновения дневной гипогликемии у пациентов, получавших НовоМикс® 30 ФлексПен®, был выше.

Дети и подростки. Было проведено 16-недельное клиническое исследование, в котором сравнивалось содержание глюкозы в крови после еды на фоне введения НовоМикс® 30 (до еды), человеческого инсулина/двухфазного человеческого инсулина 30 (до еды) и изофан-инсулина (вводимого перед сном). В исследовании участвовало 167 больных в возрасте от 10 до 18 лет. Средние значения

HbA_{1c} в обеих группах оставались близкими к начальным значениям на протяжении всего исследования. Также при применении НовоМикс® 30 ФлексПен® или двухфазного человеческого инсулина 30 не наблюдалось различий в частоте возникновения гипогликемии.

Также было проведено двойное слепое перекрестное исследование в популяции больных в возрасте от 6 до 12 лет (всего 54 больных, по 12 нед на каждый вид лечения). Частота возникновения гипогликемии и повышение содержания глюкозы после приема пищи в группе больных, применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®, были достоверно ниже по сравнению со значениями в группе больных, применявших двухфазный человеческий инсулин 30. Значения HbA_{1c} в конце исследования в группе применения двухфазного человеческого инсулина 30 были значительно ниже, чем в группе больных, применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®.

Пожилые пациенты. Фармакодинамика НовоМикс® 30 ФлексПен® у пациентов пожилого и старческого возраста не исследовалась. Однако в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном на 19 больных сахарным диабетом типа 2 в возрасте 65–83 лет (средний возраст — 70 лет), сравнивали фармакодинамику и фармакокинетику инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина. Относительные различия значений показателей фармакодинамики (максимальной скорости инфузии глюкозы — $\text{GIR}_{\max}$ и площади под кривой скорости ее инфузии в течение 120 мин после введения препаратов инсулина — $\text{AUC}_{\text{GIR}, 0-120 \text{ min}}$) между инсулином аспарт и человеческим инсулином у пожилых пациентов были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом.

Доклинические данные по безопасности

В ходе доклинических исследований не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В тестах *in vitro*, включавших в себя связывание с инсулиновыми и ИФР-1 рецепторами и влияние на рост клеток, было показано, что свойства инсулина аспарт аналогичны свойствам человеческого инсулина. Результаты исследований также показали, что степень диссоциации связанного инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами эквивалентна таковой для человеческого инсулина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В инсулине аспарт замещение аминокислоты пролин в позиции В28 на аспарагиновую кислоту уменьшает тенденцию молекул к образованию гексамеров в растворимой фракции НовоМикс® 30 ФлексПен®, которая наблюдается в растворимом человеческом инсулине. В связи с этим инсулин аспарт (30%) абсорбируется из подкожной жировой клетчатки быстрее, чем растворимый инсулин, содержащийся в двухфазном человеческом инсулине. Остальные 70% приходятся на долю кристаллической формы протамин-инсулина аспарт, скорость всасывания которого такая же, как у человеческого НПХ инсулина.

$C_{\max}$ инсулина в сыворотке крови после введения НовоМикс® 30 ФлексПен® на 50% выше, чем у двухфазного человеческого инсулина 30. а $T_{\max}$ вдвое короче по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30. У здоровых добровольцев после подкожного введения препарата НовоМикс® 30 из расчета 0,2 ЕД/кг $C_{\max}$ инсулина аспарт в сыворотке крови достигалась через 60 мин и составляла

(140±32) пмоль/л. Длительность $T_{1/2}$ препарата НовоМикс® 30, которая отражает скорость всасывания связанной с протамином фракции, составляла 8–9 ч. Уровень инсулина в сыворотке крови возвращался к исходному через 15–18 ч после подкожного введения препарата. У больных сахарным диабетом типа 2 $C_{\max}$ достигалась через 95 мин после введения и оставалась выше исходной не менее 14 ч.

Пациенты пожилого и старческого возраста. Изучение фармакокинетики препарата НовоМикс® 30 у пациентов пожилого и старческого возраста не проводилось. Однако относительные различия значений показателей фармакокинетики между инсулином аспарт и человеческим растворимым инсулином у пожилых больных сахарным диабетом типа 2 (в возрасте 65–83 лет, средний возраст – 70 лет) были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом. У пожилых пациентов наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что приводило к замедлению $T_{1/2}$ (82 мин (межквартильный размах – 60–120 мин), тогда как средняя $C_{\max}$ была схожа с таковой, наблюдаемой у более молодых больных сахарным диабетом типа 2, и немного меньше, чем у больных сахарным диабетом типа 1.

Пациенты с нарушением функции почек и печени. Изучение фармакокинетики препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводилось. Тем не менее, при увеличении дозы препарата у пациентов с различной степенью нарушения функции почек и печени не отмечено изменения в фармакокинетике растворимого инсулина аспарт.

Дети и подростки. Фармакокинетические свойства препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® у детей и подростков не изучались. Однако фармакокинетические и фармакодинамические свойства растворимого инсули-

Н

на аспарт изучались у детей (от 6 до 12 лет) и подростков (от 13 до 17 лет) с сахарным диабетом типа 1. У больных обеих возрастных групп инсулин аспарт характеризовался быстрой абсорбцией и значениями $T_{\max}$, схожими с таковыми у взрослых. Однако значения $C_{\max}$ в двух возрастных группах были различными, что указывает на важность индивидуального подбора доз инсулина аспарт.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата.

Не рекомендуется применять у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования по применению НовоМикс® 30 ФлексПен® у них не проводились.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Клинический опыт применения препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® при беременности весьма ограничен.

Тем не менее, данные двух рандомизированных контролируемых клинических исследований (соответственно 157 и 14 беременных, получавших инсулин аспарт в базис-болюсном режиме терапии) не выявили никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с растворимым человеческим инсулином. Кроме того, в клиническом рандомизированном исследовании с участием 27 женщин с гестационным диабетом, получавших инсулин аспарт и растворимый человеческий инсулин (инсулин аспарт получали 14 женщин, человеческий инсулин — 13) были продемонстрированы сходные профили безопасности для обоих типов инсулина.

В период возможного наступления беременности и в течение всего ее срока необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациенток с сахарным диабетом, и контролиро-

вать концентрацию глюкозы в крови. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

В период кормления грудью НовоМикс® 30 ФлексПен® может применяться без ограничений. Введение инсулина кормящей матери не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен®.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен для п/к введения. Нельзя вводить НовоМикс® 30 ФлексПен® в/в, т.к. это может привести к тяжелой гипогликемии. Следует также избегать в/м введения НовоМикс® 30 ФлексПен®. Нельзя применять НовоМикс® 30 ФлексПен® для п/к инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых насосах.

Доза препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, в соответствии с потребностями пациента. Для достижения оптимального уровня гликемии рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и коррекцию дозы препарата.

Пациентам с сахарным диабетом типа 2 НовоМикс® 30 ФлексПен® можно назначать как в виде монотерапии, так и в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами в тех случаях, когда содержание глюкозы в крови недостаточно регулируется только пероральными гипогликемическими препаратами.

Начало терапии

Для больных сахарным диабетом типа 2, которым впервые назначен инсулин, рекомендуемая начальная доза НовоМикс® 30 ФлексПен® со-

ставляет 6 ЕД перед завтраком и 6 ЕД перед ужином. Также допускается введение 12 ЕД НовоМикс® 30 ФлексПен® один раз в день вечером (перед ужином).

Перевод пациента с других препаратов инсулина

При переводе пациента с двухфазного человеческого инсулина на НовоМикс® 30 ФлексПен® следует начинать с той же дозы и режима введения. Затем корректируют дозу в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (см. приведенные ниже рекомендации по титрованию дозы препарата). Как и всегда при переводе пациента на новый тип инсулина необходим строгий медицинский контроль в период перевода пациента и в первые недели использования нового препарата.

Интенсификация терапии

Усилить терапию НовоМикс® 30 ФлексПен® можно с помощью перехода с однократной суточной дозы на двукратную. Рекомендуется после достижения дозы 30 ЕД препарата переходить на применение НовоМикс® 30 ФлексПен® 2 раза в день, разделив дозу на две равные части — утреннюю и вечернюю (перед завтраком и ужином). Переход на применение НовоМикс® 30 ФлексПен® 3 раза в день возможен при помощи деления утренней дозы на две равные части и введения этих двух частей утром и в обед (трехкратная суточная доза).

Коррекция дозы

Для корректировки дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® используется наименьшее значение концентрации глюкозы в крови натощак, полученное в течение последних трех дней. Для оценки адекватности предыдущей дозы используют значение концентрации глюкозы в крови перед следующим приемом пищи.

Коррекцию дозы можно проводить 1 раз в неделю до достижения целевого значения HbA_{1c} . Не следует увеличи-

вать дозу препарата, если в этот период наблюдалась гипогликемия.

Коррекция дозы может быть необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или наличии сопутствующего заболевания.

Для коррекции дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® ниже приведены рекомендации по ее титрованию (см. табл.).

Концентрация глюкозы в крови перед приемом пищи	Корректировка дозы препарата, ЕД
<4,4 ммоль/л (<80 мг/дл)	-2
4,4–6,1 ммоль/л (80–110 мг/дл)	0 (не требуется)
6,2–7,8 (111–140 мг/дл)	+2
7,9–10 ммоль/л (141–180 мг/дл)	+4
>10 ммоль/л (>180 мг/дл)	+6

Особые группы пациентов

Как всегда при применении препаратов инсулина, у пациентов особых групп следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально.

Пациенты пожилого и старческого возраста. НовоМикс® 30 ФлексПен® может применяться у пожилых пациентов, однако опыт его применения в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами у пациентов старше 75 лет ограничен.

Пациенты с недостаточностью функции почек и печени. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью потребность в инсулине может быть снижена.

Дети и подростки. НовоМикс® 30 ФлексПен® может применяться для лечения детей и подростков в возрасте старше 10 лет в тех случаях, когда предпочтительно применение предварительно смешанного инсулина. Существуют ограниченные клинические данные для детей в возрасте 6–9 лет (см. «Фармакодинамика»).

НовоМикс® 30 ФлексПен® следует вводить подкожно в область бедра или передней брюшной стенки. При желании препарат можно вводить в область плеча или ягодицы.

Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофии.

Как и при применении любых других препаратов инсулина, продолжительность действия НовоМикс® 30 ФлексПен® зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

По сравнению с двухфазным человеческим инсулином, НовоМикс® 30 ФлексПен® начинает действовать более быстро, поэтому его следует вводить непосредственно перед приемом пищи. При необходимости можно вводить НовоМикс® 30 ФлексПен® вскоре после приема пищи.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат НовоМикс® 30, обусловлены, в основном, фармакологическим эффектом инсулина. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением при применении инсулина является гипогликемия. Частота возникновения побочных эффектов на фоне применения препарата НовоМикс® 30 изменяется в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии.

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции, отеки и реакции в местах введения препарата (включающие боль, покраснение, крапивницу, воспаление, гематому, припухлость и зуд в месте инъекции). Эти симптомы обычно носят временный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию острой болевой нейропатии, которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулинотерапии с рез-

ким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Перечень побочных реакций представлен в таблице.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто — крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже Очень редко — анафилактические реакции*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто — гипогликемия*
Нарушения со стороны нервной системы	Редко — периферическая нейропатия (острая болевая нейропатия)
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто — нарушения рефракции Нечасто — диабетическая ретинопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто — липодистрофия*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто — реакции в местах введения, отеки

*См. *Описания отдельных побочных реакций*

Описания отдельных побочных реакций
Анафилактические реакции. Отмечены очень редкие реакции генерализо-

ванной гиперчувствительности (в т.ч. генерализованная кожная сыпь, зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение АД), которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия. Гипогликемия является наиболее частым побочным явлением. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать холодный пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение. Клинические исследования показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и контроля гликемии. В ходе клинических исследований не выявлено различий в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии между пациентами, получающими терапию инсулином аспарт, и пациентами, использующими препараты человеческого инсулина.

Липодистрофия. Сообщалось о нечастых случаях развития липодистрофии. Липодистрофия может развиваться в месте введения препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеется ряд ЛС, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, инги-

биторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромкриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теofilлин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, ГКС, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, соматропин, даназол, клонидин, блокаторы кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность в инсулине.

Алкоголь может как усиливать, так и снижать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость. Поскольку исследования совместимости не проводились, НовоМикс® 30 ФлексПен® не должен смешиваться с другими препаратами.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА. *Нельзя использовать НовоМикс® 30 ФлексПен®:*

- если у вас аллергия (гиперчувствительность) на инсулин аспарт или любой из компонентов, входящих в состав препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® (см. «Лекарственная форма и состав»);
- если вы чувствуете приближение гипогликемии (низкий уровень сахара крови) (см. раздел *Гипогликемия*);
- для подкожных инсулиновых инфузий (ППНИ) в инсулиновых насосах;
- если ФлексПен® роняли, или он был поврежден или раздавлен;
- если были нарушены условия хранения препарата или он был заморожен;

- если инсулин не становится однородно белым и мутным после перемешивания;

- если в препарате после перемешивания остались белые комочки или если белые частички прилипают ко дну или стенкам картриджа.

Перед применением НовоМикс® 30 ФлексПен®:

- проверьте этикетку, чтобы убедиться, что выбран правильный тип инсулина;

- всегда используйте новую иглу для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение;

- НовоМикс® 30 ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования.

НовоМикс® 30 предназначен для подкожных инъекций. Никогда не вводите этот инсулин внутривенно или внутримышечно.

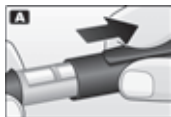
Каждый раз меняйте место инъекции в пределах анатомической области. Это поможет уменьшить риск образования уплотнений и изъязвлений в месте инъекции. Лучшими местами для инъекций являются: передняя брюшная стенка, ягодицы, передняя поверхность бедра или плечо. Инсулин будет действовать быстрее, если он введен в область передней брюшной стенки. Регулярно проводите контроль концентрации глюкозы крови. НовоМикс® 30 ФлексПен® — уникальная инсулиновая шприц-ручка с дозатором. Вводимая доза инсулина в пределах от 1 до 60 ЕД может изменяться с шагом в 1 ЕД. НовоМикс® 30 ФлексПен® разработан для использования с одноразовыми иглами НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм. В качестве меры предосторожности всегда носите с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения вашего НовоМикс® 30 ФлексПен®.

Подготовка НовоМикс® 30 ФлексПен®
Проверьте этикетку, чтобы убедиться, что ваш ФлексПен® содержит необходимый тип инсулина. Перед пер-

вой инъекцией необходимо перемешать инсулин.

Всегда проверяйте, чтобы в картридже оставалось как минимум 12 ЕД инсулина для обеспечения равномерного перемешивания. Если осталось менее 12 ЕД — используйте новый НовоМикс® 30 ФлексПен®.

А. Для облегчения перемешивания дайте препарату нагреться до комнатной температуры. Снимите колпачок со шприц-ручки.



В. Прокатайте шприц-ручку между ладонями 10 раз — важно, чтобы она находилась в горизонтальном положении.



С. Поднимите шприц-ручку вверх и вниз 10 раз, как показано на рисунке **С**, чтобы стеклянный шарик перемещался от одного конца картриджа к другому. Повторяйте указанные в пунктах **В** и **С** манипуляции до тех пор, пока содержимое картриджа не станет равномерно белым и мутным.



Перед каждой следующей инъекцией перемешивайте содержимое, как показано на рисунке **С**, минимум 10 раз,

пока содержимое картриджа не станет равномерно белым и мутным. После перемешивания сразу сделайте инъекцию.

Присоединение иглы

Для каждой инъекции используйте новую иглу, чтобы предотвратить заражение.

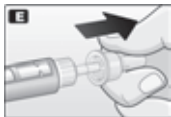
Будьте осторожны, не погните и не повредите иглу перед использованием.

Чтобы избежать случайных уколов, никогда не надевайте внутренний колпачок обратно на иглу.

Д. Удалите защитную наклейку с одноразовой иглы. Аккуратно и плотно навинтите иглу на НовоМикс® 30 ФлексПен®.



Е. Снимите наружный колпачок иглы, но не выбрасывайте его.



Ф. Снимите и выбросьте внутренний колпачок иглы.



Проверка поступления инсулина

Даже при правильном использовании шприц-ручки перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха. Для предотвращения попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата выполните следующие операции.

Г. Наберите 2 ЕД препарата поворотом селектора дозировки.



Н. Держа НовоМикс® 30 ФлексПен® иглой вверх, несколько раз слегка постучите по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.



И. Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажмите пусковую кнопку до упора. Селектор дозировки возвратится к нулю. На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, замените иглу и повторите процедуру, но не более шести раз.



Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна и не подлежит дальнейшему использованию.

Установка дозы

Убедитесь, что селектор дозировки установлен в положение «0».

Н

Нельзя использовать шкалу остатка для отмеривания дозы инсулина.

Ж. Наберите количество единиц, необходимое для инъекции.

Доза может регулироваться вращением селектора дозировки в любом направлении, пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозировки. При вращении селектора дозировки соблюдайте осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина. Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже.



Введение инсулина

Введите иглу под кожу. Используйте технику инъекции, рекомендованную вашим врачом.

Удаляйте иглу после каждой инъекции и никогда не храните НовоМикс® 30 ФлексПен® с присоединенной иглой. В противном случае возможно вытекание жидкости из шприц-ручки, что может привести к введению неправильной дозы.

Лица, осуществляющие уход за больным, должны соблюдать меры предосторожности при удалении и выбрасывании игл во избежание риска случайного укола.

Выбрасывайте использованный НовоМикс® 30 ФлексПен® с отсоединенной иглой.

НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен только для индивидуального использования.

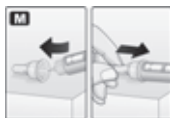
К. Чтобы сделать инъекцию, нажмите пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозировки не появится «0». Будьте осторожны: при введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку. При повороте селектора дозировки введения дозы не произойдет.



Л. Удерживайте пусковую кнопку полностью нажатой до тех пор, пока игла не будет извлечена из-под кожи. После инъекции оставляйте иглу под кожей не менее 6 с. Это обеспечит введение полной дозы инсулина.



М. Направьте иглу в наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, наденьте наружный колпачок и отвинтите иглу. Выбросьте иглу, соблюдая меры предосторожности, и закройте шприц-ручку колпачком.



Хранение и уход

НовоМикс® 30 ФлексПен® разработан для эффективного и безопасного применения и требует осторожного обращения. В случае падения или сильного механического воздействия возможно повреждение шприц-ручки и вытекание инсулина.

Поверхность НовоМикс® 30 ФлексПен® можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружайте шприц-ручку в спирт, не мойте и не смазывайте ее, т.к. это может повредить механизм.

Не допускается повторное заполнение НовоМикс® 30 ФлексПен®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы.* Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако *гипогликемия* может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы по отношению к потребности пациента.

Лечение. Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.

В случае *тяжелой гипогликемии*, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 мг до 1 мг глюкагона в/м или п/к (может вводить обученный человек), либо в/в раствор глюкозы (декстрозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в ввести декстрозу в случае, если через 10–15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять богатую углеводами пищу для профилактики рецидива гипогликемии.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. НовоМикс® 30 ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки.

НовоМикс® 30 ФлексПен® нельзя применять, если он после перемешивания не становится однородно белым и мутным.

Следует подчеркнуть пациенту необходимость перемешивания суспензии НовоМикс® 30 ФлексПен® непосредственно перед использованием.

Нельзя использовать НовоМикс® 30 ФлексПен®, если он был заморожен. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Гипергликемия. Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете типа 1, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза. Как правило, симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. Симптомами гипергликемии являются чувство жажды, увеличение количества выделяемой мочи, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, а также появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Без соответствующего лечения гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом типа 1 может приводить к диабетическому кетоацидозу — состоянию, которое является потенциально летальным.

Гипогликемия. Пропуск приема пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка могут привести к гипогликемии. Гипогликемия также может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. «Побочные действия», «Передозировка»).

По сравнению с двухфазным человеческим инсулином введение НовоМикс® 30 ФлексПен® оказывает более выраженное гипогликемическое действие в течение 6 ч после введения. В связи с этим, в отдельных случаях может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или характера пи-

тания. После компенсации углеводного обмена, например при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета. Более строгий контроль уровня гликемии у больных может увеличивать риск развития гипогликемии, поэтому увеличение дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем (см. «Способ применения и дозы»). Поскольку НовоМикс® 30 ФлексПен® следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих ЛС, замедляющие всасывание пищи. Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени, нарушении функции надпочечников, гипопиза или щитовидной железы.

При переводе пациента на другие типы инсулина, ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться или становиться менее выраженными, по сравнению с таковыми при использовании предыдущего типа инсулина.

Перевод больного с других препаратов инсулина. Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, типа, производителя и вида (человеческий инсулин, аналог человеческого инсулина) препаратов инсу-

лина и/или способа производства может потребоваться изменение дозы. Пациентам, переходящим с других препаратов инсулина на лечение препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен®, может потребоваться увеличение частоты инъекций или изменение дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. При необходимости коррекции дозы, она может быть произведена уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения.

Реакции в месте введения. Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомой, отеком и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы или предотвратить развитие этих реакций. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях может потребоваться отмена НовоМикс® 30 ФлексПен® из-за реакций в местах введения.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение

тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортными средствами и выполнения подобных работ.

ФОРМА ВЫПУСКА. Суспензия для подкожного введения, 100 ЕД/мл. В стеклянных картриджах, укупоренных каучуковыми дисками с одной стороны и запаянными в пластиковые мультидозовые одноразовые шприц-ручки для многократных инъекций с другой, по 3 мл; в пачке картонной 5 шприц-ручек.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НОВОНОРМ® (NOVONORM®)

Репаглинид* 555

Novo Nordisk (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

репаглинид 0,5 мг
1 мг
2 мг

вспомогательные вещества: поллоксамер 188; повидон; меглумин; крахмал кукурузный; кальция гидрофосфат безводный; МКЦ (Е460); глицерин 85% (глицерол); калия полакрилин (полиакрилат калия); магния стеарат; оксид железа (Е172) желтый (для таблеток дозировкой 1 мг); оксид железа (Е172) красный (для таблеток дозировкой 2 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Таблетки дозировкой 0,5 мг: круглые, белые, двояковыпуклые; одна сторона маркирована символом компании (бук Апис).

Таблетки дозировкой 1 мг: круглые, желтые, двояковыпуклые; одна сторона маркирована символом компании (бук Апис).

Таблетки дозировкой 2 мг: круглые, коричневато-розовые, двояковыпуклые; одна сторона маркирована символом компании (бук Апис).

ФАРМАКОДИНАМИКА. НовоНорм® — пероральный гипогликемический препарат нового поколения короткого действия. Быстро снижает содержание глюкозы в крови, стиму-

Н





табл. 1 мг, бл. 15, пач. картон. 2

НовоНорм®

лируя выделение инсулина поджелудочной железой. Связывается на мембране β -клеток со специфическим для данного препарата белком-рецептором. Это приводит к блокированию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации клеточной мембраны, что, в свою очередь, способствует открытию кальциевых каналов. Поступление кальция внутрь β -клетки стимулирует секрецию инсулина. У больных сахарным диабетом типа 2 инсулинозависимая реакция наблюдается в течение 30 мин после приема препарата внутрь. Это обеспечивает снижение уровня глюкозы в крови в течение всего периода приема пищи. При этом уровень репаглинида в плазме быстро снижается, и через 4 ч после приема препарата в плазме пациентов с диабетом типа 2 обнаруживаются низкие концентрации препарата. Дозозависимое снижение уровня глюкозы в крови отмечается у пациентов с диабетом типа 2 при назначении репаглинида в диапазоне доз от 0,5 до 4 мг. Репаглинид следует принимать перед приемом пищи за 0–30 мин (преприандальное дозирование).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Репаглинид быстро абсорбируется из ЖКТ, что сопровождается быстрым повышением концентрации препарата в плазме. $C_{\max}$ в плазме достигается в течение 1 ч после приема. После достижения $C_{\max}$ содержание в плазме быстро снижается, и репаглинид полностью выводится из организма в течение 4–6 ч. $T_{1/2}$ репаглинида составляет приблизительно 1 ч. Фармакокинетика репаглинида характеризуется средней абсолютной биодоступностью, равной 63% (коэффициент вариабельности равен 11%), низким V_d (30 л) — в соответствии с распределением во внутриклеточной жидкости, а также быстрой элиминацией из крови.

В клинических исследованиях была выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность (60%) концентрации репаглинида в плазме. Внутрииндивидуальная вариабельность находится в пределах от низкой до умеренной (35%). Поскольку титрация дозы репаглинида проводится в зависимости от ответа на терапию, межиндивидуальная вариабельность не влияет на эффективность терапии.

Репаглинид в организме человека характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы (более 98%). Репаглинид полностью метаболизируется, преимущественно изоферментом CYP2C8, но также, хотя и в меньшей степени — изоферментом CYP3A4, и при этом не было идентифицировано метаболитов, оказывающих клинически значимое гипогликемическое действие.

Репаглинид и его метаболиты выводятся преимущественно кишечником. Менее 2% препарата обнаруживается в кале в неизменном виде. Небольшая часть (приблизительно 8%) от введенной дозы обнаруживается в моче, преимущественно в форме метаболитов.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические параметры репаглинида при однократном прие-

ме и в состоянии равновесия оценивали у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и нарушением функции почек различной степени тяжести. Значения AUC и $C_{\max}$ были одинаковыми у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с легкой и средней степени тяжести почечной недостаточностью (средние значения составляли 56,7 нг/мл·ч по сравнению с 57,2 нг/мл·ч и 37,5 нг/мл по сравнению с 37,7 нг/мл соответственно). У пациентов с тяжелым нарушением функции почек отмечались повышенные значения AUC и $C_{\max}$ (98,0 нг/мл·ч и 50,7 нг/мл соответственно), однако это исследование выявило наличие лишь слабой корреляции между концентрацией репаглинида и Cl креатинина. Представляется, что пациентам с нарушенной функцией почек нет необходимости проводить коррекцию начальной дозы. Однако последующее увеличение дозы у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в сочетании с тяжелым нарушением функции почек, при котором требуется проведение гемодиализа, следует проводить с осторожностью.

Печеночная недостаточность

Было проведено открытое исследование, предусматривавшее однократный прием репаглинида 12 здоровыми добровольцами, а также 12 пациентами с хроническим заболеванием печени (ХЗП), которое классифицировалось по шкале Child-Pugh, а также по значению клиренса креатинина. У пациентов со среднетяжелым или тяжелым нарушением функции печени выявлялись более высокие и сохранявшиеся более продолжительное время концентрации общего и несвязанного репаглинида в сыворотке, чем у здоровых добровольцев (AUC у здоровых добровольцев — 91,6 нг/мл·ч; AUC у пациентов с ХЗП — 368,9 нг/мл·ч; $C_{\max}$ у здоровых добровольцев — 46,7 нг/мл, $C_{\max}$ у пациентов с ХЗП — 105,4 нг/мл). Значение AUC статистически коррелировало с



клиренсом кофеина. Различий по концентрации глюкозы между этими группами не выявлялось. Таким образом, при приеме обычных доз репаглинида у пациентов с нарушенной функцией печени будут достигаться более высокие концентрации репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Следовательно, у пациентов с нарушенной функцией печени репаглинид нужно применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между коррекциями дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 при неэффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела.

У пациентов с сахарным диабетом типа 2 репаглинид также может применяться в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в случаях, когда не удается добиться удовлетворительного контроля гликемии с помощью монотерапии репаглинидом, метформином или тиазолидиндионами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная повышенная чувствительность к репаглиниду или к любому из компонентов препарата;
- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- инфекционные заболевания, большие хирургические вмешательства и другие состояния, требующие проведения инсулинотерапии;
- беременность и период кормления грудью;
- тяжелые нарушения функции печени;
- одновременное назначение гемфиброзила (см. «Взаимодействие»).

Клинические исследования у пациентов в возрасте моложе 18 лет и старше 75 лет не проводились.

С осторожностью (необходимость более тщательного наблюдения) следует применять при нарушении функции печени легкой и средней степени, лихорадочном синдроме, хронической почечной недостаточности, алкоголизме, общем тяжелом состоянии, неполноценном питании.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Исследования у беременных женщин и кормящих матерей не проводились. Поэтому безопасность применения препарата НовоНорм® у беременных женщин не изучена. Исследования на животных показали, что он не оказывал тератогенного действия. Препарат обнаруживался в молоке экспериментальных животных. Принимать НовоНорм® при беременности и в период кормления грудью не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Назначается в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для снижения концентрации глюкозы крови; прием препарата должен быть приурочен к приемам пищи. Принимают перед основными приемами пищи. Рекомендуется принимать препарат за 15 мин до основного приема пищи, но не более чем за 30

мин. Пациенты, у которых возможны пропуски приема пищи (или дополнительные приемы пищи), должны получить инструкцию соответственно о пропуске (или дополнительном приеме) дозы препарата. Доза подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от концентрации глюкозы в крови. Помимо контроля концентрации глюкозы в крови, который осуществляет сам пациент, также необходимо, чтобы концентрацию глюкозы в крови периодически определял врач, что позволит установить минимальную эффективную дозу для данного пациента. Концентрация гликозилированного гемоглобина также является показателем ответа пациента на терапию. У пациентов с сахарным диабетом типа 2, у которых сахарный диабет обычно хорошо контролируется с помощью диеты, в периоды временной потери гликемического контроля может оказаться достаточным проведение короткого курса терапии репаглинидом.

В случае одновременного применения с другими ЛС — см. «Взаимодействие» и «Особые указания».

Начальная доза. Рекомендуемая начальная разовая доза перед основным приемом пищи составляет 0,5 мг. Коррекция дозы проводится 1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед (при этом ориентируются на концентрацию глюкозы в крови как на показатель ответа на терапию). Если пациент переходит с приема другого перорального гипогликемического средства на лечение препаратом НовоНорм®, то рекомендованная начальная доза перед каждым основным приемом пищи должна быть 1 мг.

Максимальные дозы. Рекомендуемая максимальная разовая доза перед основными приемами пищи составляет 4 мг. Суммарная максимальная суточная доза не должна превышать 16 мг.

Пациенты, которые уже получали ранее другие пероральные гипогликемические препараты. Перевод пациен-

тов с терапии другими пероральными гипогликемическими препаратами на терапию репаглинидом можно осуществлять сразу. Вместе с тем, не выявлено точного соотношения между дозой репаглинида и дозой других гипогликемических препаратов. Рекомендованная максимальная начальная доза для пациентов, которые переводятся на репаглинид, составляет 1 мг перед каждым основным приемом пищи.

Комбинированная терапия. Репаглинид может назначаться в комбинации с метформинном или тиазолидиндионами в случае неадекватного контроля концентрации глюкозы в крови на монотерапию метформинном, тиазолидиндионами или репаглинидом. При этом используется такая же начальная доза репаглинида, как и при монотерапии. Затем дозу каждого препарата корректируют в зависимости от достигнутой концентрации глюкозы в крови.

Особые группы пациентов (см. «Особые указания»).

Не рекомендуется назначать репаглинид лицам моложе 18 лет в связи с отсутствием достаточного объема данных по его безопасности и эффективности у этой группы пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее частыми побочными эффектами являются изменения концентрации глюкозы в крови, т.е. гипогликемия. Частота таких реакций зависит, как и при применении любого вида терапии сахарного диабета, от индивидуальных факторов, таких как пищевые привычки, доза препарата, физическая нагрузка и стресс.

Ниже приведены побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении репаглинида и других пероральных гипогликемических средств. Все побочные эффекты распределены по группам согласно частоте развития, определенной, как: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко — аллергические реакции. Могут выявляться реакции генерализованной гиперчувствительности или иммунологические реакции, такие как васкулиты.

Неизвестно — гиперчувствительность. Могут выявляться реакции гиперчувствительности, такие как зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны обмена веществ: часто — гипогликемия; неизвестно — гипогликемическая кома, гипогликемия с потерей сознания.

Как и при применении других гипогликемических средств, при применении репаглинида может развиваться гипогликемия. Гипогликемия может проявляться следующими симптомами: ощущение тревоги, головокружение, повышенное потоотделение, тремор, чувство голода, трудность сконцентрировать внимание. Эти реакции в большинстве случаев бывают нежелательными и их можно устранить приемом углеводов. При тяжелых реакциях (гипогликемия с потерей сознания, гипогликемическая кома) может потребоваться медицинская помощь, в частности, в/в введение декстрозы (глюкозы). Однако такие реакции встречаются крайне редко, невозможно определить их частоту, исходя из имеющихся данных. Риск развития гипогликемии может возрастать при взаимодействиях репаглинида с другими ЛС (см. «Взаимодействие»). **Нарушения со стороны органа зрения:** очень редко — расстройства зрения.

Изменения концентрации глюкозы в крови могут приводить к расстройствам зрения, особенно на начальном этапе терапии гипогликемическими препаратами. Однако, обычно эти изменения носят преходящий характер.

Нарушения со стороны CCC: редко — сердечно-сосудистые заболевания. Риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается при сахарном диабете типа 2. Данные одного эпидемиологического исследования предполагают повышенный риск развития острого коронарного синдрома у пациентов, получавших репаглинид, по сравнению с пациентами, получавшими производное сульфонилмочевины, но не по сравнению с пациентами, получавшими метформин или акарбозу. Однако, причинно-следственная связь не установлена.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто — боль в животе, диарея; очень редко — рвота, запор; неизвестно — тошнота.

Жалобы на нарушения со стороны пищеварительной системы — боль в животе, диарея, тошнота, рвота и запор отмечались в ходе клинических исследований. Однако частота и тяжесть этих симптомов не отличались от таковых при применении других пероральных препаратов, стимулирующих секрецию инсулина.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — нарушения функции печени.

В очень редких случаях, сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако, причинно-следственная связь с репаглинидом установлена не была.

Очень редко — повышение активности печеночных ферментов.

На фоне лечения репаглинидом были отмечены отдельные случаи повышения активности печеночных ферментов. В большинстве случаев эти повышения были незначительными и носили преходящий характер, и лишь очень небольшое число пациентов прекращали терапию из-за повышения активности печеночных ферментов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Необходимо принимать во внимание возможное взаимодействие репаглинида с препа-

ратами, влияющими на метаболизм глюкозы.

Репаглинид метаболизируется преимущественно под влиянием изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. Репаглинид активно поглощается печенью (анионтранспортирующий белок OATP1B1). Наиболее важным изоферментом, участвующим в метаболизме репаглинида, является CYP2C8, а CYP3A4 играет меньшую роль, однако его относительный вклад может повышаться в случаях, когда происходит ингибирование изофермента CYP2C8. Следовательно, метаболизм, и т.о. клиренс репаглинида, могут изменяться под воздействием препаратов, которые оказывают влияние, ингибируя или индуцируя изоферменты цитохрома P450. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном применении с репаглинидом ингибиторов изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. Ингибиторы OATP1B1 (например циклоспорин) также могут повышать концентрацию репаглинида в плазме.

Следующие лекарственные средства могут усиливать и/или пролонгировать гипогликемическое действие репаглинида:

Гемфиброзил, триметоприм, рифампицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, циклоспорин, другие гипогликемические препараты, ингибиторы MAO, неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, салицилаты, НПВП, октреотид, алкоголь и анаболические стероиды.

Исследования по лекарственным взаимодействиям у здоровых добровольцев показали, что одновременное применение *гемфиброзила* (по 600 мг 2 раза в сутки) — ингибитора изофермента CYP2C8 и OATP1B1 — и репаглинида (однократно в дозе 0,25 мг) приводило к увеличению значения AUC репаглинида в 8,1 раз, значения C_{max} в 2,4 раза, а также к увеличению $T_{1/2}$ с 1,3 до 3,7 ч, что могло приводить к усилению и пролонга-

ции гипогликемического действия репаглинида. В связи с этим, одновременное применение гемфиброзила и репаглинида противопоказано (см. «Противопоказания»).

При одновременном применении *триметоприма* (по 160 мг 2 раза в сутки) — слабого ингибитора изофермента CYP2C8 — и репаглинида (однократно в дозе 0,25 мг) отмечалось незначительное увеличение AUC, $C_{\max}$ и $T_{1/2}$ (в 1,6, 1,4 и 1,2 раза соответственно), но при этом не регистрировалось статистически значимого влияния на концентрацию глюкозы в крови. Однако подобное отсутствие фармакодинамического эффекта выявлялось в субтерапевтических дозах репаглинида. Поскольку профиль безопасности подобной комбинации не оценивался в дозах, превышающих 0,25 мг для репаглинида и 320 мг для триметоприма, при одновременном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность. Если все же возникла необходимость в одновременном применении этих препаратов, следует осуществлять тщательный контроль концентрации глюкозы в крови, а также клиническое наблюдение.

Рифампицин, являющийся мощным индуктором изофермента CYP3A4, а также изофермента CYP2C8, является одновременно индуктором и ингибитором метаболизма репаглинида. Когда в ходе исследования пациенты сначала получали рифампицин (600 мг) в течение 7 дней, а затем, на 7-й день к терапии добавили репаглинид (4 мг однократно), было зарегистрировано снижение AUC на 50% (последствия сочетания индукции и ингибирования). В том случае, когда репаглинид назначался через 24 ч после последней дозы рифампицина, регистрировалось снижение AUC репаглинида на 80% (т.е. проявлялось только индуцирующее влияние).

При одновременном применении рифампицина и репаглинида может потребоваться коррекция дозы репагли-

нида, которая должна основываться на результатах тщательного контроля концентрации глюкозы в крови; контроль должен проводиться в начале терапии рифампицином (острое ингибирование); после введения дозы (смешанное влияние — ингибирование и индукция); затем при отмене рифампицина (только индукция), и, наконец, примерно через одну неделю после отмены рифампицина, когда индуцирующее действие рифампицина уже более не проявляется.

Влияние *кетоконазола*, являющегося прототипом мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, на фармакокинетику репаглинида изучалось на здоровых добровольцах. При назначении кетоконазола (по 200 мг/сут), одновременно с репаглинидом (в дозе 4 мг однократно) было зарегистрировано увеличение среднего системного воздействия репаглинида (AUC и $C_{\max}$) в 1,2 раза, при этом концентрации глюкозы в крови изменялись менее чем на 8%.

Взаимодействие с *итраконазолом* (ингибитором изофермента CYP3A4) в дозе 100 мг также изучалось на здоровых добровольцах, и было показано увеличение AUC в 1,4 раза. При этом не наблюдалось сколько-нибудь значительного влияния на концентрацию глюкозы у здоровых добровольцев.

При исследованиях на здоровых добровольцах совместное применение 250 мг *кларитромицина*, который вследствие механизма действия является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, отмечалось незначительное увеличение системного воздействия репаглинида (AUC увеличивалась в 1,4 раза, а $C_{\max}$ — в 1,7 раз), при этом среднее значение AUC инсулина в сыворотке увеличивалось в 1,5 раза, а $C_{\max}$ — в 1,6 раза. Точный механизм этого взаимодействия неясен.

Циклоспорин (100 мг) — ингибитор изофермента CYP3A4 и мощный ин-

Н

гипитор ОАТР1В1 — увеличивал $C_{\max}$ репаглинида (0,25 мг) в 1,8 раз и AUC в 2,5 раза в исследованиях на здоровых добровольцах.

β-Адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Одновременное применение *циметидина, нифедипина, эстрогенов или симvastатина* (все эти препараты являются субстратами изофермента CYP3A4) с репаглинидом не оказывало значимого влияния на фармакокинетические параметры репаглинида.

Репаглинид клинически значимо не влияет на фармакокинетические свойства *дигоксина, теофиллина или варфарина* в стабильном состоянии при применении у здоровых добровольцев. Таким образом, нет необходимости в коррекции доз этих препаратов при совместном применении с репаглинидом.

Следующие вещества могут ослаблять гипогликемическое действие репаглинида:

Пероральные контрацептивы, рифампицин, барбитураты, карбамазепин, производные тиазида, ГКС, даназол, гормоны щитовидной железы и симпатомиметики.

Совместное применение *пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/ левоноргестрел)* не приводит к клинически значимому изменению общей биодоступности репаглинида, хотя максимальные концентрации репаглинида достигаются раньше.

Репаглинид клинически значимо не влияет на биодоступность левоноргестрела, однако не может быть исключено его влияние на биодоступность этинилэстрадиола.

В связи с этим, в период применения или отмены этих препаратов пациенты, которые уже получают репаглинид, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления нарушений гликемического контроля.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В клиническом исследовании пациенты с сахарным диабетом типа 2 получали репаглинид в еженедельно увеличивающейся дозе от 4 до 20 мг 4 раза в день (с каждым приемом пищи) в течение 6 нед. Помимо желаемого снижения концентрации глюкозы в крови, наблюдались единичные побочные реакции, не влияющие на профиль безопасности препарата.

Благодаря увеличению калорийности рациона в данном исследовании гипогликемия не наблюдалась, однако относительная передозировка может проявляться как чрезмерное снижение концентрации глюкозы в крови с развитием симптомов гипогликемии (головокружение, повышенное потоотделение, тремор, головная боль и др.). В случае появления этих симптомов следует принять соответствующие меры по повышению концентрации глюкозы в крови (принять внутрь декстрозу или продукты, богатые углеводами). При тяжелой гипогликемии (потеря сознания, кома) в/в вводят декстрозу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Репаглинид показан при неудовлетворительном контроле гликемии и сохранении симптомов сахарного диабета на фоне диетотерапии и физических упражнений.

Поскольку репаглинид является препаратом, стимулирующим секрецию инсулина, он может вызывать гипогликемию. При комбинированной терапии риск гипогликемии повышается.

У пациента с достигнутой стабилизацией сахарного диабета с помощью какого-либо гипогликемического препарата воздействие какого-либо стрессорного фактора, например лихорадки, травмы, инфекции, или хирургического вмешательства, может привести к ухудшению контроля гликемии. В таких случаях может потребоваться отмена репаглинида и временное назначение инсулинотерапии.

Гипогликемический эффект пероральных гипогликемических препаратов у многих пациентов со временем ослабевает. Это может быть обусловлено как прогрессированием тяжести течения сахарного диабета, так и ослаблением ответа на препарат. Данный феномен известен как «вторичная резистентность», и его следует отличать от «первичной резистентности», при которой препарат оказывается неэффективен у конкретного пациента уже при первом назначении. Перед тем, как расценивать ситуацию у пациента как «вторичную резистентность», следует произвести коррекцию дозы, а также проверить точность выполнения пациентом рекомендаций по диете и физическим нагрузкам. У пациентов с истощением, а также пациентов, получающих неполноценное питание, необходима осторожность при выборе начальной и поддерживающей дозы, и ее титрации во избежание гипогликемических реакций (см. «Способ применения и дозы»). Отдельные клинические исследования с участием пациентов моложе 18 и старше 75 лет не проводились.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность. Назначение обычных доз репаглинида у пациентов с нарушенной функцией печени может приводить к более высоким концентрациям репаглинида и его метаболитов в плазме, чем у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с этим, репаглинид не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. «Противопоказания»), а пациентам с прочими нарушениями функции печени репаглинид следует назначать с осторожностью. Чтобы в полной мере оценить ответ на терапию, следует удлинить интервалы между коррекциями дозы (см. «Фармакокинетика»).

Почечная недостаточность. Хотя выявляется лишь слабая связь между концентрацией репаглинида и клиренсом креатинина, общий клиренс

препаратов в плазме у пациентов с тяжелым поражением почек снижается. Поскольку у пациентов с сахарным диабетом и поражением почек чувствительность к инсулину повышена, подбор дозы таким пациентам следует производить с осторожностью (см. «Фармакокинетика»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Способность пациентов к концентрации внимания и скорости реакции могут нарушаться во время гипогликемии и гипергликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эта способность особенно необходима (например при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при управлении транспортными средствами и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или с частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность выполнения подобных работ.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 0,5 мг, 1 мг и 2 мг. В блистерных упаковках из фольги алюминиевой с обеих сторон по 15 шт.; в пачке картонной 2 или 6 блистеров.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

**НОВОРАПИД® ПЕНФИЛЛ®
(NOVORAPID® PENFILL®)**

Инсулин аспарт* 289

Novo Nordisk (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для подкожного и внутривенного введения 1 мл

Н

активное вещество:

инсулин аспарт..... 100 ЕД
(3,5 мг)

вспомогательные вещества: глицерол — 16 мг; фенол — 1,5 мг; метакрезол — 1,72 мг; цинка хлорид — 19,6 мкг; натрия хлорид — 0,58 мг; натрия гидрофосфата дигидрат — 1,25 мг; натрия гидроксид 2М — около 2,2 мг; кислота хлористоводородная 2М — около 1,7 мг; вода для инъекций — до 1 мл

Один картридж содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД.

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Инсулин аспарт — аналог человеческого инсулина короткого действия, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, в котором аминокислота пролин в положении В28 замещена на аспарагиновую кислоту.

Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулинрецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (включая гексокиназу, пируваткиназу, гликогенсинтазу). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено в т.ч. повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Замещение аминокислоты пролин в положении В28 на аспарагиновую кислоту в инсулине аспарт снижает тенденцию молекул к образованию гексамеров, которая наблюдается в растворе обычного инсулина. В связи с этим инсулин аспарт гораздо быстрее всасывается из подкожно-жировой клетчатки и начинает действо-



р-р для в/в и п/к введ. 100 ЕД/мл,
картр. 3 мл, б.л. 5, пач. картон. 1

НовоРapid® Пенфилл®

вать быстрее, чем растворимый человеческий инсулин. Инсулин аспарт сильнее снижает содержание глюкозы в крови в первые 4 ч после приема пищи, чем растворимый человеческий инсулин. Продолжительность действия инсулина аспарт после п/к введения короче, чем растворимого человеческого инсулина.

После п/к введения действие препарата начинается в течение 10–20 мин после введения. Максимальный эффект наблюдается через 1–3 ч после инъекции. Продолжительность действия препарата составляет 3–5 ч.

Клинические исследования с участием пациентов с сахарным диабетом типа 1 продемонстрировали снижение риска ночной гипогликемии при использовании инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином. Риск дневной гипогликемии достоверно не повышался.

Инсулин аспарт является эквивалентным растворимому человеческому инсулину на основании показателей молярности.

Взрослые. Клинические исследования с участием пациентов с сахарным диабетом типа 1 демонстрируют более

низкую постпрандиальную концентрацию глюкозы крови при введении инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином.

Пожилые. Было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики (ФК/ФД) инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина у пожилых больных сахарным диабетом типа 2 (19 больных в возрасте 65–83 лет, средний возраст 70 лет). Относительные отличия фармакодинамических свойств между инсулином аспарт и растворимым человеческим инсулином у пожилых пациентов были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом.

Дети и подростки. Применение инсулина аспарт у детей показало схожие результаты длительного гликемического контроля при сравнении с растворимым человеческим инсулином. Клиническое исследование с использованием растворимого человеческого инсулина до приема пищи и инсулина аспарт после приема пищи было проведено у маленьких детей (26 пациентов в возрасте от 2 до 6 лет); а также ФК/ФД исследование с использованием однократной дозы было проведено у детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет). Фармакодинамический профиль инсулина аспарт у детей был схожим с таковым у взрослых пациентов.

Беременность. Клинические исследования сравнительной безопасности и эффективности инсулина аспарт и человеческого инсулина при лечении беременных женщин с сахарным диабетом типа 1 (322 обследованных беременных, из них 157 получали инсулин аспарт, 165 — человеческий инсулин) не выявили никакого негативного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного.

Дополнительные клинические исследования 27 женщин с гестационным

диабетом, получающих инсулин аспарт и человеческий инсулин (инсулин аспарт получали 14 женщин, человеческий инсулин — 13), свидетельствуют о сопоставимости профилей безопасности наряду со значительным улучшением контроля уровня глюкозы после приема пищи при лечении инсулином аспарт.

Доклинические данные по безопасности

В ходе доклинических исследований не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В тестах *in vitro*, включая связывание с рецепторами инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1, а также влияние на рост клеток, характер поведения инсулина аспарт очень схож с таковым человеческого инсулина. Результаты исследований также показали, что диссоциация связывания инсулина аспарт с рецептором инсулина эквивалентна таковой для человеческого инсулина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После п/к введения инсулина аспарт $T_{\max}$ в плазме крови в среднем в 2 раза меньше, чем после введения растворимого человеческого инсулина. $C_{\max}$ в плазме крови в среднем составляет (492 ± 256) пмоль/л и достигается через 40 мин после п/к введения дозы 0,15 ЕД/кг пациентам с сахарным диабетом типа 1. Концентрация инсулина возвращается к исходному уровню через 4–6 ч после введения препарата. Скорость абсорбции несколько ниже у пациентов с диабетом типа 2, что приводит к более низкой максимальной концентрации — (352 ± 240) пмоль/л — и более длительному $T_{\max}$ (60 мин). Внутриндивидуальная вариабельность по $T_{\max}$ существенно ниже при использовании инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином,

тогда как указанная вариабельность в $C_{\max}$ для инсулина аспарт больше.

Фармакокинетика у детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет) с сахарным диабетом типа 1. Абсорбция инсулина аспарт происходит быстро в обеих возрастных группах с $T_{\max}$, аналогичным таковому у взрослых. Однако имеются отличия $C_{\max}$ в двух возрастных группах, что подчеркивает важность индивидуальной дозировки препарата.

Пожилые. Относительные различия фармакокинетики между инсулином аспарт и растворимым человеческим инсулином у пожилых больных (65–83 лет, средний возраст 70 лет) сахарным диабетом типа 2 были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом. У пожилых пациентов наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что приводило к увеличению $T_{\max}$ — 82 (вариабельность 60–120) мин, тогда как $C_{\max}$ была одинаковой с таковой, наблюдаемой у более молодых больных сахарным диабетом типа 2 и немного меньше, чем у больных сахарным диабетом типа 1.

Недостаточность функции печени. Было проведено исследование фармакокинетики при введении однократной дозы инсулина аспарт 24 пациентам, функция печени которых находится в диапазоне от нормально-го до тяжелой формы нарушения. У лиц с нарушением функции печени скорость абсорбции инсулина аспарт была сниженной и более непостоянной, результатом чего было увеличение $T_{\max}$ примерно с 50 мин у лиц с нормальной функцией печени до примерно 85 мин у лиц с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести. AUC, $C_{\max}$ в плазме и общий клиренс (Cl/F) были схожими у лиц со сниженной и нормальной функцией печени.

Недостаточность функции почек. Было проведено исследование фармакокинетики инсулина аспарт у 18 па-

циентов, функция почек которых колебалась от нормальной до тяжелой формы нарушения. Не было обнаружено явного влияния величины Cl креатинина на AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$ инсулина аспарт. Данные ограничивались показателями для лиц с нарушениями функции почек средней и тяжелой формы. Лица с почечной недостаточностью, требующей проведения диализа, не были включены в исследование.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата.

Не рекомендуется применять препарат НовоРapid® Пенфилл® у детей до 2 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 2 лет не проводились.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. НовоРapid® Пенфилл® можно назначать при беременности. Данные двух рандомизированных контролируемых клинических исследований (157 + 14 обследованных беременных) не выявили никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с человеческим инсулином (см. «Фармакодинамика»).

Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови и мониторинг беременных женщин с сахарным диабетом (диабет типа 1, диабет типа 2 или гестационный диабет) в течение всей беременности и в период возможного наступления беременности. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

В период грудного вскармливания НовоРапид® Пенфилл® может применяться, т.к. введение инсулина кормящей матери не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к, в/в.

НовоРапид® Пенфилл® представляет собой быстродействующий аналог инсулина. Доза НовоРапид® Пенфилл® определяется врачом индивидуально, в соответствии с потребностями пациента. Обычно препарат используют в сочетании с препаратами инсулина средней продолжительности или длительного действия, которые вводят как минимум 1 раз в сутки. Для достижения оптимального контроля гликемии рекомендуется регулярно измерять концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина.

Обычно индивидуальная суточная потребность в инсулине у взрослых и детей составляет от 0,5 до 1 ЕД/кг массы тела. При введении препарата перед едой потребность в инсулине может обеспечиваться препаратом НовоРапид® Пенфилл® на 50–70%, оставшаяся потребность в инсулине обеспечивается инсулином пролонгированного действия. Повышение физической активности пациента, изменение привычного питания или сопутствующие заболевания могут привести к необходимости коррекции дозы. НовоРапид® Пенфилл® имеет более быстрое начало и меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин. Благодаря более быстрому началу действия, НовоРапид® Пенфилл® следует вводить, как правило, непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить вскоре после приема пищи.

Благодаря меньшей продолжительности действия по сравнению с человеческим инсулином, риск развития ночных

гипогликемий у пациентов, получающих НовоРапид® Пенфилл®, ниже.

Особые группы пациентов. Как и при применении других препаратов инсулина, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально. **Дети и подростки.** Применять НовоРапид® Пенфилл® вместо растворимого человеческого инсулина у детей предпочтительнее в том случае, когда необходимо быстрое начало действия препарата, например когда ребенку трудно соблюдать необходимый интервал времени между инъекцией и приемом пищи.

Перевод с других препаратов инсулина. При переводе пациента с других препаратов инсулина на НовоРапид® Пенфилл® может потребоваться коррекция дозы препарата НовоРапид® Пенфилл® и базального инсулина.

НовоРапид® Пенфилл® вводится п/к в область передней брюшной стенки, бедро, плечо, дельтовидную или ягодичную область. Места инъекций в пределах одного и того же участка тела нужно регулярно менять для уменьшения риска развития липодистрофии. Как и при применении всех препаратов инсулина, п/к введение в переднюю брюшную стенку обеспечивает более быстрое всасывание по сравнению с введением в другие места. Продолжительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Тем не менее, более быстрое начало действия по сравнению с растворимым человеческим инсулином сохраняется независимо от локализации места инъекции.

НовоРапид® может использоваться для продолжительных подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых насосах, разработанных для инфузий инсулина. ППИИ следует производить в переднюю в

Н

брюшную стенку. Места инфузий следует периодически менять.

При использовании инсулинового насоса для инфузий НовоРапид® не следует смешивать с другими типами инсулинов.

Пациенты, использующие ППИИ, должны быть полностью обучены пользованию насосом, соответствующим резервуаром и системой трубок для насоса. Инфузионный набор (трубка и катетер) следует заменять в соответствии с руководством пользователя, прилагаемым к инфузионному набору.

Пациенты, получающие НовоРапид® с помощью ППИИ, должны иметь в наличии дополнительный инсулин на случай поломки инфузионной системы. *В/в введение.* При необходимости, НовоРапид® может вводиться в/в, но только квалифицированным медицинским персоналом.

Для в/в введения используются инфузионные системы с препаратом НовоРапид® 100 ЕД/мл с концентрацией от 0,05 до 1 ЕД/мл инсулина аспарт в 0,9% растворе хлорида натрия, 5 или 10% растворе декстрозы, содержащем 40 ммоль/л хлорида калия, с использованием полипропиленовых контейнеров для инфузий. Данные растворы стабильны при комнатной температуре в течение 24 ч. Несмотря на стабильность в течение некоторого времени, определенное количество инсулина изначально абсорбируется материалом инфузионной системы. Во время инфузий инсулина необходимо постоянно контролировать концентрацию глюкозы крови.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, использующих препарат НовоРапид® Пенфилл®, обусловлены в основном фармакологическим эффектом инсулина.

Наиболее частой побочной реакцией является гипогликемия.

Частота возникновения побочных эффектов изменяется в зависимости

от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии (см. раздел ниже).

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции, отеки и реакции в местах введения препарата (боль, покраснение, крапивница, воспаление, гематома, припухлость и зуд в месте инъекции). Эти симптомы обычно носят транзиторный характер. Быстрое улучшение контроля гликемией может привести к состоянию острой болевой нейропатии, которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемией снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Перечень побочных реакций представлен в таблице.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны иммунной системы	Нечасто — крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже
	Очень редко — анафилактические реакции*
Со стороны обмена веществ и питания	Очень часто — гипогликемия*
Со стороны нервной системы	Редко — периферическая нейропатия (острая болевая нейропатия)

Со стороны органа зрения	Нечасто — нарушение рефракции
	Нечасто — диабетическая ретинопатия
Со стороны кожи и под- кожных тканей	Нечасто — липодистрофия*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто — реакции в местах введения, отеки

*См. *Описания отдельных побочных реакций*

Описания отдельных побочных реакций

Анафилактические реакции. Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности (в т.ч. генерализованная кожная сыпь, зуд, повышенное потоотделение, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение АД), которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия. Гипогликемия является наиболее частым побочным явлением. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптоматическая гипогликемия, как правило, развивается внезапно. Они могут включать холодный пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение. Клинические исследования показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и контроля гликемии. В

ходе клинических исследований не выявлено разницы в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии между пациентами, получающими терапию инсулином аспарт, и пациентами, использующими препараты человеческого инсулина.

Липодистрофия. Сообщалось о нечастых случаях развития липодистрофии. Липодистрофия может развиваться в месте введения препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеется ряд ЛС, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теofilлин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, ГКС, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, соматропин, даназол, клонидин, БКК, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность в инсулине.

Алкоголь может как усиливать, так и снижать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость. Некоторые ЛС, например содержащие тиоловую или сульфитную группы, при добавлении к препарату НовоРapid® Пенфилл® могут вызывать разрушение инсулина аспарт. Препарат НовоРapid® Пенфилл® не следует смешивать с другими ЛС. Исключение составляют изофан-инсулин и растворы для

Н

инфузий, описанные в разделе «Способ применения и дозы».

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА.

Не использовать НовоРапид® Пенфилл®.
- В случае наличия аллергии (гиперчувствительности) к инсулину аспарт или любому другому компоненту НовоРапид®.

- Если у пациента начинается гипогликемия (низкий уровень сахара в крови).

- Если картридж или систему для введения инсулина с установленным картриджем роняли или картридж поврежден или раздавлен.

- Если были нарушены условия хранения препарата или он был заморожен.

- Если инсулин перестал быть прозрачным и бесцветным.

Перед использованием НовоРапид® Пенфилл®

- Проверить этикетку, чтобы убедиться, что выбран правильный тип инсулина.

- Всегда проверять картридж, включая резиновый поршень. Не использовать картридж, если он имеет видимые повреждения или виден зазор между поршнем и белой полоской на картридже. За дальнейшими указаниями обращаться к инструкции по использованию системы для введения инсулина.

- Всегда использовать новую иглу для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение.

- НовоРапид® Пенфилл® и иглы предназначены только для индивидуального использования.

Способ применения

НовоРапид® предназначен для подкожных инъекций или продолжительных инфузий в инсулиновой насосной системе (ППИИ). НовоРапид® также может применяться в/в под строгим контролем врача. Никогда не вводить инсулин в/м.

Каждый раз менять место инъекции в пределах анатомической области.

Это поможет уменьшить риск образования уплотнений и изъязвлений в месте введения. Лучше всего вводить препарат в переднюю брюшную стенку, плечо или переднюю поверхность бедра. Инсулин будет действовать быстрее, если он введен в область передней брюшной стенки. Следует регулярно измерять концентрацию глюкозы в крови.

Как сделать инъекцию

- Инсулин следует вводить под кожу. Необходимо использовать технику инъекции, рекомендованную лечащим врачом или медицинской сестрой, следовать инструкциям по введению инсулина, приведенным в руководстве к устройству для введения инсулина.

- Удерживать иглу под кожей не менее 6 с. Держать пусковую кнопку нажатой, пока игла не будет извлечена из-под кожи. Это обеспечит введение полной дозы препарата и предотвратит попадание крови в иглу или картридж с инсулином.

- После каждой инъекции обязательно снимать и выбрасывать иглу. В противном случае возможно вытекание жидкости из картриджа, что может привести к неправильной дозировке инсулина.

Не заполнять картридж инсулином повторно.

НовоРапид® Пенфилл® разработан для использования с инъекционными системами для введения инсулина компании Ново Нордиск и иглами НовоФайн® или НовоТвист®.

Если одновременно используются препарат НовоРапид® Пенфилл® и другой инсулин в картридже Пенфилл®, необходимо использовать две отдельные инъекционные системы для введения инсулина, по одной для каждого типа инсулина.

В качестве меры предосторожности следует всегда носить с собой запасную систему для введения инсулина на случай потери или повреждения

картриджа с препаратом НовоРапид® Пенфилл®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы.* Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако *гипогликемия* может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы по отношению к потребности пациента.

Лечение. Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.

В случае *тяжелой гипогликемии*, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 мг до 1 мг глюкагона в/м или п/к (может вводить обученный человек), либо в/в раствор глюкозы (декстрозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в ввести декстрозу в случае, если через 10–15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять богатую углеводами пищу для профилактики рецидива гипогликемии.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

НовоРапид® Пенфилл® и иглы предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа Пенфилл®. НовоРапид® Пенфилл® нельзя использовать, если он перестал быть прозрачным и бесцветным или был заморожен. Следует проинформировать пациента о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции.

НовоРапид® может использоваться в инсулиновых насосах (см. «Способ применения и дозы»). Трубки, внутренняя поверхность которых выполнена из ПЭ или полиолефина, были протестированы и признаны пригодными для использования в насосах.

В экстренных случаях (госпитализация, неисправность устройства для

введения инсулина) НовоРапид® для введения пациенту можно извлечь из картриджа с помощью инсулинового шприца U100.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Гипергликемия. Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете типа 1, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза. Как правило, симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. Симптомами гипергликемии являются тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, увеличение количества выделяемой мочи, жажда и потеря аппетита, а также появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Без соответствующего лечения гипергликемия может привести к смерти.

Гипогликемия. Пропуск приема пищи, незапланированная повышенная физическая нагрузка или слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина могут привести к гипогликемии. После компенсации углеводного обмена, например при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Следствием фармакодинамических особенностей аналогов инсулина короткого действия является то, что развитие гипогликемии при их применении может начинаться раньше,

чем при применении растворимого человеческого инсулина.

Поскольку НовоРapid® Пенфилл® следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, необходимо учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих ЛС, замедляющие всасывание пищи.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени, нарушении функции надпочечников, гипопитuitarизма или щитовидной железы.

При переводе пациента на другие типы инсулина, ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут становиться менее выраженными, по сравнению с таковыми при использовании предыдущего типа инсулина.

Перевод больного с других препаратов инсулина. Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, типа, производителя и вида (человеческий инсулин, инсулин животного происхождения, аналог человеческого инсулина) препаратов инсулина и/или метода изготовления может потребоваться изменение дозы или увеличение частоты инъекций по сравнению с ранее применявшимися препаратами инсулина. При необходимости коррекции дозы, она может быть произведена уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения.

Реакции в месте введения. Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей,

воспалением, гематомой, отеком и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы или предотвратить развитие реакций. В очень редких случаях может потребоваться отмена НовоРapid® Пенфилл®.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например при управлении транспортным средством или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников

развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного и внутривенного введения, 100 ЕД/мл. По 3 мл в картриджах из стекла I гидролитического класса, укуренных дисками из бромбутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнями из бромбутиловой резины с другой; по 5 картриджей в блистере из ПВХ/фольги алюминиевой; по 1 блистеру в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

**НОВОРАПИД® ФЛЕКСПЕН®
(NOVORAPID® FLEXPEN®)**

Инсулин аспарт*..... 289

Novo Nordisk (Дания)



р-р для в/в и п/к введ. 100 ЕД/мл,
шпр. ручк. ФлексПен® 3 мл,
пач. картон. 5

НовоРапид® ФлексПен®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для внутривенного и подкожного введения

..... 1 мл
активное вещество:

инсулин аспарт..... 100 ЕД
(3,5 мг)

вспомогательные вещества: глицерол — 16 мг; фенол — 1,5 мг; метакрезол — 1,72 мг; цинка хлорид — 19,6 мкг; натрия хлорид — 0,58 мг; натрия гидрофосфата дигидрат — 1,25 мг; натрия гидроксид 2М — около 2,2 мг; кислота хлористоводородная 2М — около 1,7 мг; вода для инъекций — до 1 мл

Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный, бесцветный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Инсулин аспарт — аналог человеческого инсулина короткого действия, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*, в котором аминокислота пролин в положении В28 замещена на аспарагиновую кислоту.

Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулинрецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (включая гексокиназу, пируваткиназу, гликогенсинтазу). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Замещение аминокислоты пролин в положении В28 на аспарагиновую кислоту в инсулине аспарт снижает тенденцию молекул к образованию гексамеров, которая наблюдается в растворе обычного инсулина. В связи с этим инсулин аспарт гораздо быстрее всасывается из подкожно-жировой клетчатки и начинает действовать гораздо быстрее, чем растворимый человеческий инсулин. Инсулин аспарт сильнее снижает уровень глюкозы в крови в пер-

Н

вые 4 ч после приема пищи, чем растворимый человеческий инсулин.

Продолжительность действия инсулина аспарт после п/к введения короче, чем растворимого человеческого инсулина.

После п/к введения действие препарата начинается в течение 10–20 мин после введения. Максимальный эффект наблюдается через 1–3 ч после инъекции. Продолжительность действия препарата составляет 3–5 ч.

Клинические исследования с участием пациентов с сахарным диабетом типа 1 продемонстрировали снижение риска ночной гипогликемии при использовании инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином. Риск дневной гипогликемии достоверно не повышался.

Инсулин аспарт является эквивалентным растворимому человеческому инсулину на основании показателей молярности.

Взрослые. Клинические исследования с участием пациентов с сахарным диабетом типа 1 демонстрируют более низкую постпрандиальную концентрацию глюкозы крови при введении инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином.

Пожилые. Было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики (ФК/ФД) инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина у пожилых больных сахарным диабетом типа 2 (19 больных в возрасте 65–83 лет, средний возраст 70 лет). Относительные отличия фармакодинамических свойств между инсулином аспарт и растворимым человеческим инсулином у пожилых пациентов были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом.

Дети и подростки. Применение инсулина аспарт у детей показало схожие результаты длительного гликемического контроля при сравнении с растворимым человеческим инсулином.

Клиническое исследование с использованием растворимого человеческого инсулина до приема пищи и инсулина аспарт после приема пищи было проведено у маленьких детей (26 пациентов в возрасте от 2 до 6 лет); а также фармакокинетическое/фармакодинамическое (ФК/ФД) исследование с использованием однократной дозы было проведено у детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет). Фармакодинамический профиль инсулина аспарт у детей был схожим с таковым у взрослых пациентов.

Беременность. Клинические исследования сравнительной безопасности и эффективности инсулина аспарт и человеческого инсулина при лечении беременных женщин с сахарным диабетом типа 1 (322 обследованных беременных, из них 157 получали инсулин аспарт, 165 — человеческий инсулин) не выявили никакого негативного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного.

Дополнительные клинические исследования 27 женщин с гестационным диабетом, получающих инсулин аспарт и человеческий инсулин (инсулин аспарт получали 14 женщин, человеческий инсулин — 13), свидетельствуют о сопоставимости профилей безопасности наряду со значительным улучшением контроля уровня глюкозы после приема пищи при лечении инсулином аспарт.

Доклинические данные по безопасности.

В ходе доклинических исследований не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В тестах *in vitro*, включая связывание с рецепторами инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1, а также влияние на рост клеток, характер по-

ведения инсулина аспарт очень схож с таковым человеческого инсулина. Результаты исследований также показали, что диссоциация связывания инсулина аспарт с рецептором инсулина эквивалентна таковой для человеческого инсулина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После п/к введения инсулина аспарт $T_{\max}$ в плазме крови в среднем в 2 раза меньше, чем после введения растворимого человеческого инсулина. $C_{\max}$ в плазме крови в среднем составляет (492 ± 256) пмоль/л и достигается через 40 мин после п/к введения дозы 0,15 ЕД/кг пациентам с сахарным диабетом типа 1. Концентрация инсулина возвращается к исходному уровню через 4–6 ч после введения препарата. Скорость абсорбции несколько ниже у пациентов с диабетом типа 2, что приводит к более низкой $C_{\max}$ — (352 ± 240) пмоль/л — и более позднему $T_{\max}$ (60 мин). Внутрииндивидуальная вариабельность по $T_{\max}$ существенно ниже при использовании инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином, тогда как указанная вариабельность по $C_{\max}$ для инсулина аспарт больше.

Фармакокинетика у детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет) с сахарным диабетом типа 1. Абсорбция инсулина аспарт происходит быстро в обеих возрастных группах с $T_{\max}$, аналогичным таковому у взрослых. Однако имеются отличия $C_{\max}$ в двух возрастных группах, что подчеркивает важность индивидуальной дозировки препарата.

Пожилые пациенты. Относительные различия фармакокинетики между инсулином аспарт и растворимым человеческим инсулином у пожилых больных (65–83 лет, средний возраст — 70 лет) сахарным диабетом типа 2 были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом. У пожилых пациентов наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что

приводило к замедлению $T_{\max}$ — 82 (вариабельность 60–120) мин, тогда как $C_{\max}$ была одинакова с наблюдаемой у более молодых больных сахарным диабетом типа 2 и немного меньше, чем у больных сахарным диабетом типа 1.

Недостаточность функции печени.

Было проведено исследование фармакокинетики при введении однократной дозы инсулина аспарт 24 пациентам, функция печени которых находится в диапазоне от нормального до тяжелой формы нарушения. У лиц с нарушением функции печени скорость абсорбции инсулина аспарт была сниженной и более непостоянной, результатом чего было замедление $T_{\max}$ примерно с 50 мин у лиц с нормальной функцией печени до примерно 85 мин у лиц с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести. AUC, $C_{\max}$ в плазме и общий клиренс (CL/F) были схожими у лиц со сниженной и нормальной функцией печени.

Недостаточность функции почек.

Было проведено исследование фармакокинетики инсулина аспарт у 18 пациентов, функция почек которых колебалась от нормальной до тяжелой формы нарушения. Не было обнаружено явного влияния величины клиренса креатинина на AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$ инсулина аспарт. Данные ограничивались показателями для лиц с нарушениями функции почек средней и тяжелой формы. Лица с почечной недостаточностью, требующей проведения диализа, не были включены в исследование.

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата.

Не рекомендуется применять препарат НовоРapid® ФлексПен® у детей до 2 лет, т.к. клинические исследова-

Н

ния у детей младше 2 лет не проводились.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. НовоРапид® ФлексПен® можно назначать при беременности. Данные двух рандомизированных контролируемых клинических исследований (157+14 обследованных беременных) не выявили никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с человеческим инсулином (см. «Фармакодинамика»).

Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови и мониторинг беременных женщин с сахарным диабетом (диабет типа 1, диабет типа 2 или гестационный диабет) в течение всей беременности и в период возможного наступления беременности. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

В период грудного вскармливания НовоРапид® ФлексПен® может применяться, т.к. введение инсулина кормящей матери не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. П/к, в/в.

НовоРапид® ФлексПен® представляет собой быстродействующий аналог инсулина. Доза НовоРапид® ФлексПен® определяется врачом индивидуально, в соответствии с потребностями пациента.

Обычно препарат используют в сочетании с препаратами инсулина средней продолжительности или длительного действия, которые вводят как минимум 1 раз в сутки. Для достижения оптимального контроля глике-

мии рекомендуется регулярно измерять концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина.

Обычно индивидуальная суточная потребность в инсулине у взрослых и детей составляет от 0,5 до 1 ЕД/кг. При введении препарата перед едой потребность в инсулине может обеспечиваться препаратом НовоРапид® ФлексПен® на 50–70%, оставшаяся потребность в инсулине обеспечивается инсулином пролонгированного действия.

Повышение физической активности пациента, изменение привычного питания или сопутствующие заболевания могут привести к необходимости коррекции дозы.

НовоРапид® ФлексПен® имеет более быстрое начало и меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин. Благодаря более быстрому началу действия, НовоРапид® ФлексПен® следует вводить, как правило, непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить вскоре после приема пищи.

Благодаря меньшей продолжительности действия по сравнению с человеческим инсулином, риск развития ночных гипогликемий у пациентов, получающих НовоРапид® ФлексПен®, ниже.

Особые группы пациентов. Как и при применении других препаратов инсулина, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально.

Дети и подростки. Применять НовоРапид® ФлексПен® вместо растворимого человеческого инсулина у детей предпочтительнее в том случае, когда необходимо быстрое начало действия препарата, например когда ребенку трудно соблюдать необходимый интервал времени между инъекцией и приемом пищи.

Перевод с других препаратов инсулина. При переводе пациента с других препаратов инсулина на НовоРапид® ФлексПен® может потребоваться коррекция дозы препарата НовоРапид® ФлексПен® и базального инсулина.

НовоРапид® ФлексПен® вводится п/к в область передней брюшной стенки, бедро, плечо, дельтовидную или ягодичную область. Места инъекций в пределах одного и того же участка тела нужно регулярно менять для уменьшения риска развития липодистрофии. Как и при применении всех препаратов инсулина, п/к введение в переднюю брюшную стенку обеспечивает более быстрое всасывание по сравнению с введением в другие места. Продолжительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Тем не менее, более быстрое начало действия по сравнению с растворимым человеческим инсулином сохраняется независимо от локализации места инъекции.

НовоРапид® может использоваться для продолжительных подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых насосах, разработанных для инфузий инсулина. ППИИ следует производить в переднюю в брюшную стенку. Места инфузий следует периодически менять.

При использовании инсулинового насоса для инфузий НовоРапид® не следует смешивать с другими типами инсулинов.

Пациенты, использующие ППИИ, должны быть полностью обучены пользованию насосом, соответствующим резервуаром и системой трубок для насоса. Инфузионный набор (трубка и катетер) следует заменять в соответствии с руководством пользователя, прилагаемом к инфузионному набору.

Пациенты, получающие НовоРапид® с помощью ППИИ, должны иметь в наличии дополнительный инсулин на случай поломки инфузионной системы.

В/в введение. При необходимости, НовоРапид® может вводиться в/в, но только квалифицированным медицинским персоналом.

Для в/в введения используются инфузионные системы с препаратом НовоРапид® 100 ЕД/мл с концентрацией от 0,05 до 1 ЕД/мл инсулина аспарт в 0,9% растворе хлорида натрия, 5% растворе декстрозы или 10% растворе декстрозы, содержащем 40 ммоль/л хлорида калия, с использованием полипропиленовых контейнеров для инфузий. Данные растворы стабильны при комнатной температуре в течение 24 ч. Несмотря на стабильность в течение некоторого времени, определенное количество инсулина изначально абсорбируется материалом инфузионной системы. Во время инфузий инсулина необходимо постоянно контролировать концентрацию глюкозы крови.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, использующих препарат НовоРапид® ФлексПен®, обусловлены в основном фармакологическим эффектом инсулина.

Наиболее частой побочной реакцией является гипогликемия. Частота возникновения побочных эффектов изменяется в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии (см. раздел ниже). На начальной стадии инсулинотерапии могут возникнуть нарушения рефракции, отеки и реакции в местах введения препарата (боль, покраснение, крапивница, воспаление, гематома, припухлость и зуд в месте инъекции). Эти симптомы обычно носят транзиторный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию острой болевой нейропатии, которая обычно является обратимой.

Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к вре-

менному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Перечень побочных реакций представлен в таблице.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто — крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже
	Очень редко — анафилактические реакции*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто — гипогликемия*
Нарушения со стороны нервной системы	Редко — периферическая нейропатия (острая болевая нейропатия)
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто — нарушения рефракции
	Нечасто — диабетическая ретинопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто — липодистрофия*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто — реакции в местах введения, отеки

*См. *Описания отдельных побочных реакций*

Описания отдельных побочных реакций
Анафилактические реакции. Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности (в т.ч.

генерализованная кожная сыпь, зуд, повышенное потоотделение, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение АД), которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия. Гипогликемия является наиболее частым побочным явлением. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать холодный пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение. Клинические исследования показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и контроля гликемии. В ходе клинических исследований не выявлено разницы в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии между пациентами, получающими терапию инсулином аспарт, и пациентами, использующими препараты человеческого инсулина.

Липодистрофия. Сообщалось о нечастых случаях развития липодистрофии. Липодистрофия может развиваться в месте введения препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеется ряд ЛС, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ин-

гитаторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромкриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теofilлин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, ГКС, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, соматропин, даназол, клонидин, БКК, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность в инсулине.

Алкоголь может как усиливать, так и снижать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость. Некоторые ЛС, например содержащие тиоловую или сульфитную группы, при добавлении к препарату НовоРапид® ФлексПен® могут вызывать разрушение инсулина аспарт. Препарат НовоРапид® ФлексПен® не следует смешивать с другими ЛС. Исключение составляют инсулин-изофан и растворы для инфузий, описанные в разделе «Способ применения и дозы».

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА.

Не следует использовать НовоРапид® ФлексПен®

- в случае наличия аллергии (гиперчувствительности) к инсулину аспарт или любому другому компоненту препарата НовоРапид®;

- если у пациента начинается гипогликемия (низкий уровень сахара в крови);

- если ФлексПен® роняли, или он поврежден или раздавлен;

- если были нарушены условия хранения препарата или он был заморожен;

- если инсулин перестал быть прозрачным и бесцветным.

Перед использованием НовоРапид® ФлексПен®

- проверит этикетку, чтобы убедиться, что выбран правильный тип инсулина;

- всегда использовать новую иглу для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение;

- НовоРапид® ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования.

Способ применения

НовоРапид® предназначен для п/к инъекций или продолжительных инфузий в инсулиновой насосной системе (ППИИ). НовоРапид® также может применяться в/в под строгим контролем врача. Никогда не вводить инсулин в/м.

Каждый раз менять место инъекции в пределах анатомической области. Это поможет уменьшить риск образования уплотнений и изъязвлений в месте введения. Лучше всего вводить препарат в переднюю брюшную стенку, плечо или переднюю поверхность бедра. Инсулин будет действовать быстрее, если он введен в область передней брюшной стенки. Регулярно измерять концентрацию глюкозы в крови.

Внимательно прочитать данную инструкцию перед использованием НовоРапид® ФлексПен®.

НовоРапид® ФлексПен® — это уникальная инсулиновая шприц-ручка с дозатором и цветовой дозировкой.

Вводимая доза инсулина, в пределах от 1 до 60 единиц, может изменяться с шагом в 1 единицу. НовоРапид® ФлексПен® разработан для использования с иглами НовоФайн® и НовоТвист® длиной до 8 мм. В качестве меры предосторожности всегда носить с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения используемой пациентом шприц-ручки НовоРапид® ФлексПен®.

Приступая к работе

Проверит этикетку, чтобы убедиться, что НовоРапид® ФлексПен® содержит необходимый тип инсулина.

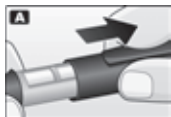
Н

Для каждой инъекции использовать новую иглу, чтобы предотвратить заражение.

Следует быть осторожным, не погнуть и не повредить иглу перед использованием.

Чтобы избежать случайных уколов, никогда не надевать внутренний колпачок обратно на иглу.

A. Снять колпачок со шприц-ручки.



B. Удалить защитную наклейку с одноразовой иглы. Аккуратно и плотно навинтить иглу на НовоРapid® ФлексПен®.



C. Снять наружный колпачок с иглы, но не выбрасывать его.



D. Снять и выбросить внутренний колпачок иглы.



Проверка поступления инсулина

Даже при правильном использовании шприц-ручки перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха.

Для предотвращения попадания пузырька воздуха и обеспечения

введения правильной дозы препарата:

E. Набрать 2 ЕД препарата поворотом селектора дозировки.



F. Держа НовоРapid® ФлексПен® иглой вверх, несколько раз слегка постучать по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.



G. Удерживая НовоРapid® ФлексПен® иглой вверх, нажать пусковую кнопку до упора. Селектор дозировки возвратится к нулю.

На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, заменить иглу и повторить процедуру, но не более 6 раз.

Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна и не подлежит дальнейшему использованию.



Установка дозы

Убедитесь, что селектор дозировки установлен в положение «0».

Н. Набрать количество единиц, необходимое для инъекции.

Доза может регулироваться вращением селектора дозировки в любом направлении до тех пор, пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозировки. При вращении селектора дозировки следует соблюдать осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина.

Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже.



Введение инсулина

Ввести иглу под кожу. Использовать технику инъекции, рекомендованную врачом.

Удалять иглу после каждой инъекции и никогда не хранить NovoРapid® ФлексПен® с присоединенной иглой. В противном случае возможно вытекание жидкости из NovoРapid® ФлексПен®, что может привести к неправильной дозировке.

Лица, осуществляющие уход за больным, должны соблюдать осторожность при удалении и выбрасывании игл во избежание риска случайного укола.

Выбрасывать использованный NovoРapid® ФлексПен® с отсоединенной иглой.

Иглы и NovoРapid® ФлексПен® предназначены только для индивидуального использования.

И. Чтобы сделать инъекцию, нажать пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозировки не появится «0». Следует соблюдать осторожность: при введении препарата нажимать только на пусковую кнопку.

При повороте селектора дозировки введения дозы не произойдет.

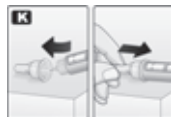


Ј. При извлечении иглы из-под кожи удерживать пусковую кнопку полностью нажатой. После инъекции оставлять иглу под кожей не менее 6 с. Это обеспечит введение полной дозы инсулина.



К. Направить иглу в наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, надеть колпачок и отвинтить иглу.

Выбросить иглу, соблюдая меры предосторожности, и закрыть шприц-ручку колпачком.



Хранение и уход

НовоРapid® ФлексПен® разработан для эффективного и безопасного применения и требует осторожного обращения. В случае падения или сильного механического воздействия

возможно повреждение шприц-ручки и вытекание инсулина.

Поверхность НовоРapid® ФлексПен® можно очищать ватным тампоном, смоченным спирте. Не погружать шприц-ручку в жидкость, не мыть и не смазывать ее, т.к. это может повредить механизм.

Не допускается повторное заполнение НовоРapid® ФлексПен®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы.*

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако *гипогликемия* может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы по отношению к потребности пациента.

Лечение. Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.

В случае *тяжелой гипогликемии*, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 мг до 1 мг глюкагона в/м или п/к (может вводить обученный человек) либо в/в раствор глюкозы (декстрозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в ввести декстрозу в случае, если через 10–15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять богатую углеводами пищу для профилактики рецидива гипогликемии.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

НовоРapid® ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки.

НовоРapid® ФлексПен® нельзя использовать, если он перестал быть прозрачным и бесцветным или был заморожен. Необходимо проинформировать пациента о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции.

НовоРapid® может использоваться в инсулиновых насосах (см. «Способ применения и дозы»). Трубки, внутренняя поверхность которых выполнена из ПЭ или полиолефина, были протестированы и признаны пригодными для использования в насосах.

В экстренных случаях (госпитализация, неисправность устройства для введения инсулина) НовоРapid® для введения пациенту можно извлечь из ФлексПен® с помощью инсулинового шприца U100.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Гипергликемия. Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете типа 1, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза. Как правило, симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. Симптомами гипергликемии являются тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, увеличение количества выделяемой мочи, жажда и потеря аппетита, а также появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Без соответствующего лечения гипергликемия может привести к смерти.

Гипогликемия. Пропуск приема пищи, незапланированная повышенная физическая нагрузка или слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина могут привести к гипогликемии. После компенсации углеводного обмена, например при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы.

Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Следствием фармакодинамических особенностей аналогов инсулина короткого действия является то, что развитие гипогликемии при их применении может начинаться раньше, чем при применении растворимого человеческого инсулина.

Поскольку НовоРapid® ФлексПен® следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих ЛС, замедляющие всасывание пищи. Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени, нарушении функции надпочечников, гипопаратиреоза или щитовидной железы.

При переводе пациента на другие типы инсулина ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут становиться менее выраженными по сравнению с таковыми при использовании предыдущего типа инсулина.

Перевод больного с других препаратов инсулина. Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, типа, производителя и вида (человеческий инсулин, инсулин животного происхождения, аналог человеческого инсулина) препаратов инсулина и/или метода изготовления может потребоваться изменение дозы или увеличение частоты инъекций по сравнению с ранее применявшимися препаратами инсулина. При необходимости коррекции дозы, она может быть произведена

уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения.

Реакции в месте введения. Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомой, отеком и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы или предотвратить развитие реакций. В очень редких случаях может потребоваться отмена препарата НовоРapid® ФлексПен®.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина. Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например при управлении транспортным средством или работе с машинами и механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать принимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для подкожного и внутривенного введения, 100 ЕД/мл.* В картриджах из стекла 1-го гидролитического класса с поршнями из бромбутиловой резины, укупоренных дисками из бромбутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и запаянных в пластиковые мультидозовые одноразовые шприц-ручки для многократных инъекций с другой, по 3 мл, в пачке картонной 5 шприц-ручек.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

НОЛИПРЕЛ® А (NOLIPREL® А)

Индапамид* +
Периндоприл* 288

Les Laboratoires Servier (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
активные вещества:

периндоприла аргинин 2,5 мг
(что соответствует 1,6975 мг периндоприла)

индапамид 0,625 мг
вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 2,7 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 0,27 мг; лактозы моногидрат — 74,455 мг; магния стеарат — 0,45 мг; мальтодекстрин — 9 мг

оболочка пленочная: макрогол 6000 — 0,087 мг; премикс для пле-

ночной оболочки белого цвета *SEPIFILM 37781 RBC* (глицерол — 4,5%; гипромеллоза — 74,8%; макрогол 6000 — 1,8%; магния стеарат — 4,5%; титана диоксид (E171) — 14,4%) — 2,913 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на обеих сторонах.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нолипрел® А — комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

1. Механизм действия

Нолипрел® А

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Периндоприл

Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в со-



табл. п.п.о. 2,5 мг + 0,625 мг, фл.
п./пропилен. 30, пач. картон. 1

Нолипрел® А

судосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гентапептида. В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено в основном действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и сердечного индекса;
- повышение мышечного периферического кровотока.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выделения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени — ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез и снижая АД.

2. Антигипертензивное действие

Нолипрел® А

Нолипрел® А оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на дАД, так и на сАД как в положении стоя, так и лежа. Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 мес от начала терапии и не сопровождается

тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.

Нолипрел® А уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов).

Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприла эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) /индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2,5 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 (средние показатели — возраст 66 лет, индекс массы тела — 28 кг/м², гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 7,5%, АД — 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c — <6,5%).

У 83% пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 и 10% — мак-

ро- и микрососудистые осложнения, у 27% — микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90% пациентов — гипогликемические средства для приема внутрь (47% пациентов — в монотерапии, 46% — терапию двумя препаратами, 7% — терапию тремя препаратами). 1% пациентов получал инсулинотерапию, 9% — только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72% пациентов, метформин — 61%. В качестве сопутствующей терапии 75% пациентов получали гипотензивные средства, 35% пациентов — гипополипидемические средства (главным образом ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) — 28%), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47%).

После 6 нед вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон® МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сут или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения — 4,8 года, средний HbA1c — 6,5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c — 7,3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития осложнений со стороны почек на 11%.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Комбинация периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих препаратов.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Биодоступность составляет 65–70%.

Приблизительно 20% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат —

активный метаболит. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением метаболизма периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

$C_{\max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема периндоприла внутрь.

Связь с белками плазмы крови меньше 30% и зависит от концентрации периндоприла в крови.

Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого эффективный $T_{1/2}$ составляет 25 ч. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом равновесное состояние достигается через 4 сут.

Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ метаболита составляет 3–5 ч.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у больных с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, так что изменения дозы препарата не требуется.

Периндоприл проникает через плаценту.

Индапамид

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ.

$C_{\max}$ препарата в плазме крови наблюдается через 1 ч после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови — 79%.

$T_{1/2}$ составляет 14–24 ч (в среднем 19 ч). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками

(70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика препарата не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная артериальная гипертензия;
- пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 (для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, индапамиду, другим сульфонидам, а также к вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек, гипокалиемия, выраженная почечная недостаточность (Cl креатинина менее 30 мл/мин);
- стеноз артерии единственной почки, двусторонний стеноз почечных артерий;
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- одновременное применение с антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. «Взаимодействие»);
- беременность;
- период кормления грудью.

Не рекомендуется совместный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и назначение пациентам с повышенным содержанием калия в плазме крови.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта Нолипрел® А не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

С осторожностью (см. также «Особые указания» и «Взаимодействие»): системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV стадия по классификации *НУНА*), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; состояние после трансплантации почек; стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия; наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А следует немедленно отменить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию.

Не следует применять препарат Нолипрел® А в I триместре беременности. Соответствующих контролируемых исследований ингибиторов АПФ у

беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в I триместре беременности свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя.

Нолипрел® А противопоказан во II и III триместре беременности (см. «Противопоказания»).

Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление формирования костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала препарат Нолипрел® А во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем.

Период лактации

Нолипрел® А противопоказан в период лактации.

Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диурети-

ков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха.

Поскольку применение периндоприла и индапамида в период лактации может вызвать тяжелые осложнения у грудного ребенка, необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или приема препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Эссенциальная гипертензия

По 1 табл. препарата Нолипрел® А 1 раз в сутки.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Нолипрел® А сразу после монотерапии.

Пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний

По 1 табл. Нолипрел® А 1 раз в сутки. Через 3 мес терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы до 2 табл. Нолипрел® А 1 раз в сутки (или по 1 табл. Нолипрел® А форте 1 раз в сутки).

Пациенты пожилого возраста

Следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД.

Почечная недостаточность

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина менее 30 мл/мин).

Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (С1

креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А. Пациентам с С1 креатинина, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекция дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль уровня креатинина и калия в плазме крови.

Печеночная недостаточность (см. «Противопоказания», «Особые указания», «Фармакокинетика»)

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

Нолипрел® А не следует назначать детям и подросткам из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности у больных данной возрастной группы.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает потерю калия почками на фоне приема индапамида. У 4% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А развивается гипокалиемия (уровень калия менее 3,4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: очень редко — тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Анемия: в определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты на

гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию (см. «Особые указания»).

Со стороны ЦНС: часто — парестезии, головная боль, головокружение, астения, вертиго; нечасто — нарушение сна, лабильность настроения; очень редко — спутанность сознания; неутонченной частоты — обморок.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Со стороны органа слуха: часто — шум в ушах.

Со стороны ССС: часто — выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко — нарушения ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. «Особые указания»); неутонченной частоты — аритмия типа «пирует» (возможно с летальным исходом — см. «Взаимодействие»).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены; одышка; нечасто — бронхоспазм; очень редко — эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто — сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигатрии, нарушения вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея; очень редко — ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха; панкреатит; неутонченной частоты — печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. «Противопоказания», «Особые указания»), гепатит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто —

кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь; нечасто — ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. «Особые указания»); реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; пурпура, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания; очень редко — мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности (см. «Особые указания»).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто — почечная недостаточность; очень редко — острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — импотенция.

Общие расстройства и симптомы: часто — астения; нечасто — повышенное потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкальциемия, чаще — преходящая; незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; редко — гиперкальциемия; неутонченной частоты — увеличение QT интервала на ЭКГ (см. «Особые указания»), повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночных ферментов, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. «Особые указания»), гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная ги-

похлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).

Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований

Отмеченные в ходе исследования ADVANCE побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации периндоприла и индапамида. Серьезные нежелательные явления были отмечены у некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалиемия (0,1%), острая почечная недостаточность (0,1%), артериальная гипотензия (0,1%) и кашель (0,1%).

У 3 пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. 1. *Комбинации, не рекомендуемые к применению*

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявления токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует постоянно контролировать содержание лития в плазме крови (см. «Особые указания»).

2. *Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности*

Баклофен: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВС может привести к снижению диуретического, натрийуретического и гипотензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиваться острая почечная недостаточность (вследствие снижения клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

3. *Сочетание препаратов, требующее внимания*

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Кортикостероиды, тетракозактид: снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление гипотензивного эффекта.

Периндоприл

1. *Комбинации, не рекомендуемые к применению*

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению концентрации калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо совместное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль кон-

центрации калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

2. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины): указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

3. Сочетание препаратов, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: совместное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Диуретики (тиазидные и петлевые): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла — к артериальной гипотензии.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов, получающих в/в препарат золота (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Индапамид

1. Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при совместном применении индапамида с препаратами, спо-

собными вызвать аритмию типа «пируэт», например антиаритмическими препаратами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролентиками (хлорпромазин, циаемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролентиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин (в/в), метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами; риск развития гипокалиемии и при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), ГКС и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль уровня калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать уровень калия в плазме крови и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

2. Сочетание препаратов, требующее внимания

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может

возникать на фоне приема диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если уровень креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества: обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция: при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение уровня креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* наиболее вероятный симптом передозировки — выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анюрию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При значительном снижении АД следует перевести больного в положение лежа с приподнятыми ногами. При

необходимости провести коррекцию гиповолемии (например в/в инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Нолипрел® А

Применение препарата Нолипрел® А 2,5 мг + 0,625 мг, содержащего низкую дозу индапамида и периндоприла аргинина, не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших разрешенных для применения дозах (см. «Побочные действия»). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенный риск развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Нарушение функции почек

Терапия противопоказана пациентам с выраженной почечной недостаточностью (С_л креатинина менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови — через 2 нед после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 мес. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Н

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом артерии единственной почки и двусторонним стенозом почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения уровня электролитов в плазме крови, например после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Уровень калия

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае комбинированного применения гипотензивного препарата и диуретика необходим регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. «Противопоказания», «Взаимодействие»).

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого ЛС и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия). После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно.

Для предупреждения развития подобных реакций рекомендуется строго следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно оценивать фактор польза/риск.

Ангионевротический отек (отек Квинке)

При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. При появлении симптомов прием периндоприла должен быть немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести п/к эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

У больных, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям больных, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактической реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран могут развиваться угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ по меньшей мере за 24 ч до процедуры афереза.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например AN69®) были отмечены анафилактические реакции. Поэтому желательно исполь-

зовать мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Как правило, совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется (см. «Взаимодействие»).

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Дети и подростки

Препарат не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у пациентов данной возрастной группы.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса и т.д.)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении уровня электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом.

Н

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением уровня креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и концентрацию калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз.

Больные с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно.

Лечение препаратом Нолипрел® А пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки следует начинать с низкой дозы препара-

та в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У лиц с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия) и больных с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения концентрации калия) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под постоянным врачебным контролем.

Больные артериальной гипертензией с ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны использоваться вместе с бета-адреноблокаторами.

Анемия

Анемия может развиваться у больных после трансплантации почки или у лиц, находящихся на гемодиализе. При этом снижение концентрации гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

Незначительное снижение концентрации гемоглобина происходит в течение первых 6 мес, затем она остается стабильной и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких больных лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно быстрое развитие некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. «Побочные действия»).

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Водно-электролитный баланс

Содержание ионов натрия в плазме крови. До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого воз-

раста (см. «Побочные действия» и «Передозировка»).

Содержание ионов калия в плазме крови. Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: лица пожилого возраста, истощенные пациенты или получающие сочетанную медикаментозную терапию, больные с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

К группе повышенного риска также относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием ЛС.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание ионов кальция в плазме крови. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Содержание глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота. У больных с повышенным уровнем мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

В начале лечения диуретиком у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных УФ-лучей.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Действие веществ, входящих в состав препа-

рата Нолипрел® А, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов. В этом случае способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций, может быть снижена.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 0,625 мг.

По 14 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) или по 3 флакона (по 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

При расфасовке (упаковке)/производстве на российской предприятии ООО Сердикс:

По 14 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: по 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробке картонной с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

НОРДИТРОПИН® НОРДИЛЕТ® (NORDITROPIN® NORDILET®)

Соматропин® 573

Novo Nordisk (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для подкожного введения 1 мл

активное вещество:

соматропин (генно-инженерный человеческий гормон роста) 3,3 мг
(соответствует 5 мг/1,5 мл)

6,7 мг

(соответствует 10 мг/1,5 мл)

10 мг

(соответствует 15 мг/1,5 мл)

вспомогательные вещества: маннитол — 40/40/39 мг; гистидин — 0,68/0,68/1,1 мг; полоксамер 188 — 3/3/3 мг; фенол — 3/3/3 мг; кислота хлористоводородная или натрия гидроксид — q.s. для коррекции pH; вода для инъекций — до 1/1/1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветный прозрачный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нордитропин® НордиЛет® стимулирует скелетный и соматический рост, а также оказывает выраженное влияние на метаболические процессы.

Соматропин, восполняя дефицит эндогенного гормона роста, способствует нормализации структуры тела посредством увеличения мышечной массы и снижения жировой массы тела.

Большинство эффектов соматропина реализуется через инсулиноподобный фактор роста-I (ИФР-I), вырабатывающийся во всех клетках организма (преимущественно клетками печени). Более 90% ИФР-I связано с белками (ИФРСБ), из которых наибольшее значение имеет ИФРСБ-3. Соматропин усиливает перестройку костной ткани, что проявляется уве-



*p-p для п/к введ. 10 мг/1,5 мл,
шпр.-ручк. 1,5 мл, пач. картон. 1*

Нордитропин® НордиЛет®

личением активности биохимических костных маркеров в плазме. У взрослых в первые месяцы лечения вследствие более выраженной резорбции костной ткани наблюдается снижение ее массы, однако при продолжении лечения масса костной ткани возрастает.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В/в инфузии соматропина (33 нг/кг/мин в течение 3 ч) 9 пациентам с дефицитом гормона роста дали следующие результаты: $T_{1/2}$ из сыворотки крови составил $(21,1 \pm 1,7)$ мин, скорость метаболического клиренса — $(2,33 \pm 0,58)$ мл/кг/мин, объем распределения — $(67,6 \pm 14,6)$ мл/кг.

ПОКАЗАНИЯ. Дети:

- задержка роста вследствие недостаточной секреции гормона роста;
- задержка роста у девочек с дисгенией гонад (синдром Шерешевского-Тернера);
- задержка роста у детей в препубертатный период, обусловленная хронической почечной недостаточностью (ХПН);
- низкорослость у детей, имевших пренатальную задержку роста.

H

Взрослые:

- подтвержденный врожденный или приобретенный дефицит гормона роста (в качестве заместительной терапии).

Взрослым препарат назначается при недостаточности гормона роста, развившейся в детстве и подтвержденной вновь в ходе двух провокационных тестов, а также при значительном снижении выработки гормона роста при установленном заболевании гипоталамо-гипофизарной области (недостаточность еще одного гормона, кроме пролактина) подтвержденном в ходе одного провокационного теста после начала адекватной заместительной терапии по поводу дефицита любого другого гормона.

Для взрослых провокационным тестом выбора является тест на толерантность к инсулину. Если тест на толерантность к инсулину противопоказан, следует использовать альтернативный провокационный тест. Рекомендуется использовать комбинированный тест с использованием аргинина и соматокрина (ГР-РГ). Также можно рассмотреть возможность использования аргининового или глюкагонового тестов, однако их диагностическая значимость ниже, чем у теста на толерантность к инсулину.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- признаки активного злокачественного новообразования (к началу лечения внутричерепная опухоль должна быть в неактивном состоянии, а противоопухолевая терапия завершена);
- urgentные состояния (в т.ч. состояния после операций на сердце, брюшной полости, острая дыхательная недостаточность, множественные травмы в результате несчастных случаев);
- пролиферативная и препролиферативная диабетическая ретинопатия;

- синдром Вилли-Прадера в случае выраженного ожирения и нарушений дыхания;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания).

У детей с ХПН лечение препаратом Нордитропин® НордиЛет® должно быть прервано во время трансплантации почек.

С осторожностью: сахарный диабет, внутричерепная гипертензия, гипотиреоз.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В настоящее время имеется недостаточно данных о безопасности применения соматропина при беременности, в связи с чем применение препарата Нордитропин® НордиЛет® во время беременности не рекомендуется.

Имеются данные о возможной секреции соматропина с грудным молоком. При необходимости применения препарата Нордитропин® НордиЛет® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Нордитропин® НордиЛет® представляет собой раствор для п/к инъекций, находящийся в картриджах в мультидозовой, одноразовой, предварительно заполненной шприц-ручке для многократных инъекций, предназначенной для использования с иглами НовоФайн®.

Дозировка устанавливается по шелчкам. Нордитропин® НордиЛет® позволяет продвигать от 1 до 29 шелчков установки дозы для проведения каждой инъекции, которая также сопровождается шелчком. Доза препарата на каждый шелчок составляет 0,0667 мг (5 мг/1,5 мл); 0,1333 мг (10 мг/1,5 мл); 0,2 мг (15 мг/1,5 мл). В упаковку вложена инструкция, содержащая таблицу перевода дозы (мг) в соответствующее число шелчков.

П/к, 1 раз в сутки на ночь. Доза подбирается индивидуально. Для предотвра-

щения развития липоатрофии необходимо менять места инъекций. Процедура проведения инъекции изложена в инструкции для препарата Нордитропин® НордиЛет®. Пациентам следует напомнить о необходимости помыть руки с мылом и/или дезинфицирующим средством перед использованием препарата Нордитропин® НордиЛет®. Никогда не следует сильно встряхивать Нордитропин® НордиЛет®.

Рекомендации по дозированию препарата приведены ниже.

Дети:

Недостаточность гормона роста: 25–35 мкг/кг/сут или 0,7–1 мг/м²/сут.

Синдром Шерешевского-Тернера: 45–67 мкг/кг/сут или 1,3–2 мг/м²/сут.

ХПН: 50 мкг/кг/сут или 1,4 мг/м²/сут.

Низкорослость у детей, имевших пренатальную задержку роста: 33–67 мкг/кг/сут или 1–2 мг/м²/сут.

Взрослые:

Заместительная терапия: рекомендуется начинать лечение с применения препарата в низких дозах 0,1–0,3 мг/сут, постепенно увеличивая каждый месяц до достижения необходимой конкретному пациенту дозы. В качестве контрольного показателя при титровании дозы может быть использована концентрация ИФР-I в сыворотке крови. С увеличением возраста пациента потребность в гормоне роста снижается.

Поддерживающая доза препарата подбирается индивидуально, однако редко превышает 1 мг/сут (что соответствует 3 МЕ/сут).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) или редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) встречаются следующие побочные реакции у детей: гиперемия, зуд и боль в месте инъекции, головная боль, мышечная и суставная боль, периферические отеки

рук и ног из-за задержки жидкости, кожная сыпь.

У детей с синдромом Шерешевского-Тернера во время лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет® сообщалось об увеличении размеров верхних и нижних конечностей.

В клиническом исследовании наблюдалась тенденция к развитию отитов у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера, получавших высокие дозы препарата Нордитропин® НордиЛет®. Однако, воспалительные заболевания среднего уха не приводили к большому количеству медицинских манипуляций, по сравнению с группой пациентов, получавших более низкие дозы препарата.

У взрослых могут наблюдаться следующие побочные реакции: очень часто ($\geq 1/10$) — периферические отеки рук и ног из-за задержки жидкости; часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) — головная боль, ригидность суставов, мышечная и суставная боль; нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) — туннельный синдром (покалывание, онемение или, возможно, боль, преимущественно в пальцах вследствие сдавления нервных окончаний), зуд и боль в месте инъекции, ригидность мышц, нарушение толерантности к глюкозе (сахарный диабет типа 2 или гипергликемия).

В очень редких случаях ($< 1/10000$) у детей и взрослых могут наблюдаться следующие побочные реакции: повышение внутричерепного давления, реакции гиперчувствительности, формирование антител к соматропину.

Внимание! Следующие побочные эффекты описаны в литературе при применении препарата соматропин, однако на сегодняшний день они не наблюдались при применении препарата Нордитропин® НордиЛет®: слабость, усталость, эпифизеолиз головки бедренной кости, гинекомастия, отек диска зрительного нерва (обычно наблюдается в течение первых 8 нед лечения, наиболее часто бывают у

больных с синдромом Шерешевского-Тернера), панкреатит (абдоминальные боли, тошнота, рвота), нарушения слуха, подвывих бедра у детей (прихрамывание, боль в бедре и колене), лейкомоидные реакции, ускорение роста существовавшего ранее невуза (возможна малигнизация), прогрессирование сколиоза (у больных с чрезмерно быстрым ростом), повышение содержания в крови неорганического фосфата и паратиреоидного гормона.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Сопутствующая терапия ГКС может подавлять рост и, таким образом, снижать стимулирующее влияние препарата Нордитропин® НордиЛет® на процесс роста.

На эффективность препарата (в отношении конечного роста) также может оказывать влияние сопутствующая терапия другими гормонами, например гонадотропином, анаболическими стероидами, эстрогенами и гормонами щитовидной железы.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА.

Как вводить гормон роста

Нордитропин® НордиЛет® представляет собой мультидозовую, одноразовую, предварительно заполненную шприц-ручку для многократных инъекций, содержащую раствор человеческого гормона роста для подкожного введения.

Для каждой инъекции вы можете установить дозы объемом от 1 до 29 щелчков. Просто устанавливаете дозу и вводите.

Необходимую дозу определит врач. Доза устанавливается в мг. Для введения дозы с помощью Нордитропин® НордиЛет® ее необходимо скорректировать с количеством щелчков при помощи приведенных ниже таблиц.

Всегда проверяйте дозировку шприц-ручки на соответствие с указанной в таблице.

Таблица перевода Нордитропин® НордиЛет® 5 мг/1,5 мл

Интервал, мг	Щелчки
0,01–0,09	1
0,10–0,16	2
0,17–0,22	3
0,23–0,29	4
0,30–0,36	5
0,37–0,42	6
0,42–0,49	7
0,50–0,56	8
0,57–0,62	9
0,63–0,69	10
0,70–0,76	11
0,77–0,82	12
0,83–0,89	13
0,90–0,96	14
0,97–1,02	15
1,03–1,09	16
1,10–1,16	17
1,17–1,22	18
1,23–1,29	19
1,30–1,36	20
1,37–1,42	21
1,43–1,49	22
1,50–1,56	23
1,57–1,62	24
1,63–1,69	25
1,70–1,76	26
1,77–1,82	27
1,83–1,89	28
1,90–1,98	29

Пример:
если доза составляет 1,2 мг, необходимое число щелчков равно 18.

Таблица перевода Нордитропин® НордиЛет® 10 мг/1,5 мл

Интервал, мг	Щелчки
0,01–0,19	1
0,20–0,32	2
0,33–0,46	3
0,47–0,59	4
0,60–0,72	5
0,73–0,86	6
0,87–0,99	7
1,00–1,12	8
1,13–1,26	9
1,27–1,39	10

Интервал, мг	Щелчки
1,40–1,52	11
1,53–1,66	12
1,67–1,79	13
1,80–1,92	14
1,93–2,06	15
2,07–2,19	16
2,20–2,32	17
2,33–2,46	18
2,47–2,59	19
2,60–2,72	20
2,73–2,86	21
2,87–2,99	22
3,00–3,12	23
3,13–3,26	24
3,27–3,39	25
3,40–3,52	26
3,53–3,66	27
3,67–3,79	28
3,80–3,87	29

Пример:

если доза составляет 2,4 мг, необходимое число щелчков равно 18.

Таблица перевода Нордитропин® НордиЛет® 15 мг/1,5 мл

Интервал, мг	Щелчки
0,01–0,29	1
0,30–0,49	2
0,50–0,69	3
0,70–0,89	4
0,90–1,09	5
1,10–1,29	6
1,30–1,49	7
1,50–1,69	8
1,70–1,89	9
1,90–2,09	10
2,10–2,29	11
2,30–2,49	12
2,50–2,69	13
2,70–2,89	14
2,90–3,09	15
3,10–3,29	16
3,30–3,49	17
3,50–3,69	18
3,70–3,89	19
3,90–4,09	20
4,10–4,29	21
4,30–4,49	22
4,50–4,69	23
4,70–4,89	24
4,90–5,09	25

Интервал, мг	Щелчки
5,10–5,29	26
5,30–5,49	27
5,50–5,69	28
5,70–5,80	29

Пример:

если доза составляет 3,6 мг, необходимое число щелчков равно 18.

1. Подготовка шприц-ручки Нордитропин® НордиЛет® к инъекции

А. Потяните и снимите колпачок шприц-ручки.



В. Удалите защитную наклейку с иглы НовоФайн® и привинтите иглу на шприц-ручку. Снимите наружный и внутренний колпачки иглы.

Отложите в сторону наружный колпачок иглы, т.к. он понадобится для использования после проведения инъекции.

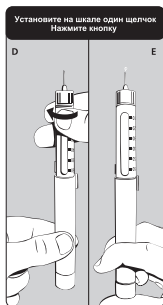


С. Чтобы гарантировать правильное дозирование и избежать при инъекции введения воздуха, перед началом первой инъекции проверьте готовность шприц-ручки (удалите воздух) к работе следующим образом.

Держите шприц-ручку Нордитропин® НордиЛет® иглой вверх и несколько раз осторожно постучите пальцем по картриджу, чтобы убедиться, что все пузырьки воздуха собрались в верхней части картриджа с гормоном роста.



D. Держа шприц-ручку Нордитропин® НордиЛет® иглой вверх, поверните картридж с гормоном роста в направлении стрелки, показанной на рисунке, до 1-го щелчка.



E. Продолжая держать иглу вверх, нажмите пусковую кнопку до упора. Повторяйте операции С - E до тех пор, пока на конце иглы не появится капля препарата гормона роста.

Нельзя использовать шприц-ручку Нордитропин® НордиЛет®, если капля препарата гормона роста на конце иглы гак и не появилась.

Всегда проверяйте готовность шприц-ручки Нордитропин® НордиЛет® к работе (удаляйте воздух) прежде чем начать использовать новую шприц-ручку. Проверяйте готовность шприц-ручки к работе, если она падала или ударялась о твердую поверхность, или если у Вас появились сомнения в ее полной исправности.

Если шприц-ручка является дефектной, верните ее своему поставщику в обмен на новую.

2. Установка дозы

F. Снова наденьте колпачок на шприц-ручку, установив «0» напротив указателя дозы.



G. Держа Нордитропин® НордиЛет® горизонтально, поворачивайте колпачок шприц-ручки в направлении стрелки, показанной на рисунке, и установите нужную дозу.

Следите за тем, чтобы рука не находилась на пусковой кнопке в то время, когда вы устанавливаете дозу. Если пусковая кнопка не сможет свободно подниматься, гормон роста будет выталкиваться из иглы.

Шкала на колпачке шприц-ручки показывает число щелчков (0, 1, 2, 3, 4 щелчка). Когда колпачок шприц-ручки повернут, пусковая кнопка поднимается.

Шкала кнопки показывает число щелчков (5, 10, 15, 20 и 25 щелчков). Каждый раз, когда вы делаете полный оборот колпачка шприц-ручки, будет установлено 5 щелчков. Всегда проверяйте шкалу колпачка шприц-ручки и шкалу пусковой кнопки, чтобы убедиться в правильности установленной дозы.



H. Примеры дозирования (см. рис. H)

- Как установить 4 щелчка: поверните колпачок так, чтобы цифра «4» находилась напротив указателя дозы.

- Как установить 8 щелчков:

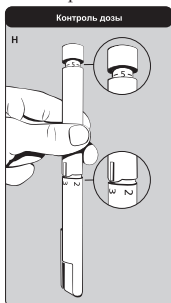
поверните колпачок шприц-ручки так, чтобы он сделал полный оборот и цифра «0» снова находилась напротив указателя дозы. Сейчас вы установили 5 щелчков. Продолжайте поворачивать шкалу колпачка шприц-ручки до тех пор, пока цифра «3» окажется напротив указателя дозы. На шкале пусковой кнопки будет показана линия с цифрой «5».

Прибавив «3» с индикатора шкалы колпачка шприц-ручки к «5» на шкале кнопки, вы убедитесь, что набрали 8 щелчков.

Чтобы проверить установленную дозу, прибавьте цифру на шкале колпачка шприц-ручки к наибольшей цифре, показанной на шкале пусковой кнопки. Если вы установили дозу неправильно, просто поверните колпачок шприц-ручки вперед или назад до установки нужного числа щелчков. Максимальную дозу дают 29 щелчков. Если вы пытаетесь установить более высокую дозу, гормон роста будет вытекать из иглы, и доза будет неправильной.

Если вы сделали это по ошибке, поверните колпачок шприц-ручки назад до тех пор, пока кнопка полностью опустится вниз, и вы почувствуете сопротивление.

Если напротив индикатора дозы не установлен «0», снимите колпачок шприц-ручки и наденьте его обратно, как показано на рис. F.



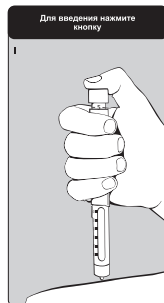
После этого начните снова, помня, что максимальная доза составляет 29 щелчков. После установки дозы снимите колпачок шприц-ручки, чтобы сделать инъекцию.

3. Введение

I. Процедура введения состоит из двух этапов.

Первый этап заключается во введении иглы в кожу. Второй — в нажатии пусковой кнопки для введения дозы.

- Используйте технику инъекции, рекомендованную вашим врачом.
- После инъекции гормона роста игла должна оставаться под кожей минимум 6 с. Держите кнопку полностью нажатой до тех пор, пока игла не будет извлечена из кожи. Это обеспечит введение полной дозы.
- После инъекции наденьте наружный колпачок иглы, отвинтите иглу и, соблюдая осторожность, выбросьте ее. Снова наденьте колпачок на шприц-ручку так, чтобы индикатор дозы указывал на «0».
- При снятии и утилизации игл медицинские работники, родственники и другие лица, осуществляющие уход за пациентами, должны соблюдать общие меры предосторожности, чтобы исключить риск непреднамеренного повреждения иглой.



4. Последующие инъекции

Всегда проверяйте, чтобы пусковая кнопка была полностью опущена. Если

нет, вращайте колпачок шприц-ручки до тех пор, пока пусковая кнопка не окажется в крайнем нижнем положении. Затем переходите к действиям, изложенным в разделах 1–3.

Не используйте звук щелчков в качестве определения или подтверждения дозы. Всегда проверяйте обе шкалы, чтобы убедиться в правильности установленной дозы.

Помните, что:

- в то время, когда вы не используете ваш Нордитропин® НордиЛет®, необходимо плотно закрывать его колпачком;
- для каждой инъекции необходимо всегда использовать новую иглу;
- нельзя оставлять Нордитропин® НордиЛет® с присоединенной иглой, когда им не пользуетесь;
- вы можете использовать индикатор содержания гормона роста для оценки числа оставшихся щелчков гормона роста. Нельзя использовать индикатор содержания гормона роста для установки дозы;
- вы не можете установить дозу, превышающую число оставшихся щелчков;
- после полного использования выбросите Нордитропин® НордиЛет®, предварительно отсоединив иглу.

5. Хранение и уход

Нордитропин® НордиЛет® разработан для точного и безопасного функционирования. Нельзя интенсивно встряхивать Нордитропин® НордиЛет®. С ним следует обращаться с осторожностью. Необходимо избегать ситуаций, в которых Нордитропин® НордиЛет® может быть поврежден. Защищайте Нордитропин® НордиЛет® от пыли, грязи и прямого солнечного света. Не используйте Нордитропин® НордиЛет®, если раствор препарата в предварительно заполненной шприц-ручке перестал быть прозрачным и бесцветным. Поверхность Нордитропин® НордиЛет® можно очищать ватным тампоном, смоченной спиртом. Не погружайте

шприц-ручку в спирт, не мойте и не смазывайте ее, т.к. это может повредить механизм.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы* острой передозировки: сначала гипогликемия, в последующем — гипергликемия. Подобные сниженные уровни глюкозы определялись только биохимически без клинических симптомов гипогликемии. При длительной передозировке могут появиться признаки и симптомы, характерные для избытка человеческого гормона роста (акромегалия и/или гигантизм), а также могут наблюдаться гипотиреоз и снижение уровня кортизола в сыворотке крови.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат Нордитропин® НордиЛет® нельзя применять, если раствор гормона роста в предварительно заполненной шприц-ручке перестал быть бесцветным и прозрачным. Пригодность препарата можно проверить, 1–2 раза перевернув шприц-ручку вверх дном. Для того чтобы убедиться, что Вы вводите правильную дозу препарата и не вводите воздух, проверьте поступление препарата перед первой инъекцией с использованием новой шприц-ручки Нордитропин® НордиЛет®. Не используйте шприц-ручку, если перед первой инъекцией капля гормона роста так и не появилась на конце иглы.

Специалист в области патологии роста должен регулярно контролировать состояние детей, получающих Нордитропин® НордиЛет®. Начало лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет® всегда должен осуществлять врач, обладающий специальными знаниями в области недостаточности гормона роста и ее лечения. Это также относится к лечению задержки роста при синдроме Шерешевского-Тернера, ХПН и низкорослости у детей с пренатальной задержкой роста в анамнезе.

Нарушение роста у детей с ХПН должно быть точно установлено до начала лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет® при помощи мониторинга роста на оптимальной терапии ХПН в течение одного года. Во время терапии препаратом Нордитропин® НордиЛет® следует продолжать консервативное лечение уремии традиционными ЛС и, при необходимости, диализом.

У пациентов, страдающих ХПН, обычно наблюдается снижение функции почек, что является естественным проявлением данного заболевания. Поэтому, в качестве меры предосторожности, у больных с ХПН во время лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет® должна контролироваться функция почек на предмет ее выраженного снижения или повышения скорости клубочковой фильтрации (что может означать гиперфильтрацию).

Соматропин снижает чувствительность к инсулину, что может вызвать развитие гипергликемии у пациентов с неадекватной секрецией инсулина. Поэтому пациенты должны обследоваться на предмет нарушения толерантности к глюкозе. У пациентов с сахарным диабетом следует оценить необходимость в коррекции дозы гипогликемических препаратов и регулярно проводить гликемический контроль. При продолжительном лечении препаратом Нордитропин® НордиЛет® чувствительность к инсулину может повыситься в связи с изменением соотношения жировой и мышечной массы, вызванным лечением, что проявляется в виде уменьшения потребности в гипогликемической терапии.

У пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера и у детей с низкоростом, с пренатальной задержкой роста в анамнезе, рекомендуется проводить измерение концентрации глюкозы крови натощак до начала лечения соматропином и затем ежегодно. При лечении соматропином пациен-

тов с повышенным риском развития сахарного диабета (т.е. наличие случаев сахарного диабета в семье, ожирение, тяжелая форма инсулинорезистентности, акантокератодермия), должны учитываться результаты перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). При выявлении сахарного диабета не следует назначать соматропин.

У пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера и у детей с низкоростом, имевших пренатальную задержку роста, рекомендуется проводить измерение концентрации сывороточного ИФР-I до начала терапии соматропином и затем регулярно. В случае подтвержденного повторными измерениями превышения стандартной для возраста и пубертатного периода концентрации сывороточного ИФР-I на два стандартных отклонения, достижение концентрации ИФР-I в пределах диапазона нормальных значений потребует снижения дозы препарата.

У пациентов, получающих лечение инсулином, при назначении препарата Нордитропин® НордиЛет® может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина.

При лечении препаратом Нордитропин® НордиЛет® может снижаться концентрация сывороточного тироксина вследствие повышенного дейодирования в периферических тканях T_4 (тироксин) в T_3 (трийодтиронин). У пациентов с прогрессирующей патологией гипофиза может развиваться гипотиреоз.

Пациенты с синдромом Шерешевского-Тернера имеют повышенный риск развития первичного гипотиреоза, ассоциированного с антитиреоидными антителами.

Так как гипотиреоз является препятствием адекватному росту, эффекту при лечении препаратом Нордитропин® НордиЛет®, у пациентов, получающих данную терапию, необходимо регулярно обследовать функ-

цию щитовидной железы и проводить заместительную терапию тиреоидными гормонами при выявлении ее снижения.

У пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера во время лечения соматропином рекомендуется проводить мониторинг пропорционального роста верхних и нижних конечностей, и при выявлении усиленного роста дозу препарата необходимо снизить до нижней границы диапазона доз.

У девочек с синдромом Шерешевского-Тернера обычно имеется повышенный риск развития среднего отита, в связи с чем должно осуществляться наблюдение оториноларингологом.

При вторичном дефиците гормона роста, обусловленном наличием внутричерепного новообразования (в т.ч. в анамнезе), следует регулярно проводить обследование пациентов для выявления признаков прогрессирования или рецидива первичного заболевания. Сообщалось о случаях летального исхода во время лечения соматропином детей с синдромом Прадера-Вилли, не входящим в одобренные показания для препарата Нордитропин® НордиЛет®, осложненного присутствием одного или нескольких факторов риска, таких как тяжелая форма ожирения, наличие в семье случаев обструкции верхних дыхательных путей или апноэ во сне, или неидентифицированные респираторные инфекции. Мальчики с одним или несколькими перечисленными факторами риска могут иметь более высокий, по сравнению с девочками, риск смерти. Перед началом лечения соматропином пациенты с синдромом Прадера-Вилли должны быть обследованы на предмет выявления признаков обструкции верхних дыхательных путей и апноэ во сне. Если во время лечения соматропином у пациентов наблюдаются признаки обструкции верхних дыхательных путей (в т.ч. начало храпа или усиленное храпение) и/или начало апноэ во

сне, лечение следует прекратить. У всех пациентов с синдромом Прадера-Вилли, получающих лечение соматропином, должен осуществляться эффективный контроль массы тела и проводиться мониторинг признаков респираторных инфекций. Лечение соматропином эффективно с целью увеличения мышечной массы и снижения жировой массы, а также увеличения роста пациентов с синдромом Прадера-Вилли.

У некоторых детей в период чрезмерно быстрого роста может наблюдаться прогрессирование сколиоза. В течение всего периода лечения соматропином должен проводиться мониторинг для выявления признаков сколиоза. Однако имеющиеся данные говорят о том, что лечение соматропином не влияет на частоту или тяжесть развития сколиоза.

У небольшого числа пациентов с дефицитом гормона роста, некоторые из которых лечились соматропином, сообщалось о развитии лейкемии. На основании текущих данных, представляется маловероятным, что именно лечение соматропином явилось этому причиной. У пациентов с полной ремиссией опухолей или злокачественных заболеваний терапия соматропином не ассоциировалась с повышенной частотой рецидивов. Тем не менее, после начала лечения препаратом Нордитропин® НордиЛет®, пациенты, достигшие полной ремиссии злокачественных заболеваний, должны тщательно контролироваться на предмет их рецидива.

У пациентов с эндокринными заболеваниями может более часто встречаться подвывих бедра, а у пациентов невысокого роста чаще может развиваться болезнь Легга-Кальве-Пертеса. Данные заболевания могут проявляться хромотой или болями в бедре или колене. Врачи и родители пациентов должны быть предупреждены об этом. При наличии выраженных или повторяющихся головных болей, наруше-

ний зрения, тошноте и/или рвоте рекомендуется провести осмотр глазного дна (фундоскопию) для выявления отека диска зрительного нерва. Если отек подтвержден, следует предположить наличие доброкачественной внутричерепной гипертензии и, при подтверждении диагноза, лечение соматропином следует прекратить.

В настоящее время имеется недостаточно данных, чтобы руководствоваться лишь клиническими критериями для принятия решения относительно пациентов с внутричерепной гипертензией в стадии разрешения. При возобновлении лечения соматропином необходим тщательный мониторинг симптомов внутричерепной гипертензии.

Взрослые с недостаточностью гормона роста, которым проводится заместительная терапия препаратом Нордитропин® НордиЛет®, должны находиться под наблюдением эндокринолога, имеющего опыт лечения заболеваний гипофиза.

Недостаточность гормона роста у взрослых сохраняется в течение всей жизни и нуждается в соответствующем лечении, однако в настоящее время опыт лечения пациентов старше 60 лет, а также результаты терапии, продолжающейся более 5 лет, недостаточны.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Препарат не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения, 5 мг/1,5 мл, 10 мг/1,5 мл, 15 мг/1,5 мл. В стеклянных картриджах, установленных в пластиковые мультидозовые одноразовые шприц-ручки для многократных инъекций, укупоренных с одной стороны резиновыми поршнями, с другой стороны — ламинированными резиновыми дисками, под алюминиевыми об-

катками, по 1,5 мл; в пачке картонной 1 шприц-ручка.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Октреотид® (Octreotide*)

Синонимы

Октреотид® Фсинтез: р-р для в/в и п/к введ. (Ф-Синтез ЗАО) 501
Октреотид-лонг ФС: мк/сферы д/сусп. для в/м введ. пролонг (Ф-Синтез ЗАО) 506

ОКТРЕОТИД® ФСИНТЕЗ

Октреотид® 501

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)



р-р для в/в и п/к введ. 50, 100, 300 мкг/мл, амп. 1 мл [с нож. амп.], уп. контурн. пластик. (поддоны) 5, пач. картон. 2

Октреотид® ФСинтез

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для внутривенного и подкожного введения 1 мл
октреотид 0,050 мг
..... 0,100 мг
..... 0,300 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9,0 мг; вода для инъекций — до 1,0 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Октреотид — синтетический октапептид, производное естественного гормона соматостатина — обладает сходными с ним фармакологическими эффектами, но со значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет как патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Препарат подавляет секрецию серотонина, гастрина, инсулина и глюкагона и других пептидов, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе.

В отличие от соматостатина, подавляющее действие октреотида на секрецию ГР выражено в значительно большей степени, чем на секрецию инсулина. Введение октреотида не сопровождается феноменом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи.

У больных акромегалией октреотид снижает концентрацию ГР и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в плазме крови. Клинически значимое снижение концентрации ГР (на 50% и более) отмечается почти у всех больных, нормализация же содержания его в плазме (менее 5 нг/мл) достигается примерно у половины больных. У большинства больных акромегалией октреотид снижает выраженность клинических симптомов — припухлость мягких тканей, гипергидроз, головную боль, боль в суставах, парестезии.

При карциноидных опухолях назначение октреотида приводит к снижению концентрации серотонина в плазме и выведению 5-гидроксииндолуксусной кислоты с мочой, умень-

шению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь таких как приливы крови к коже лица и диарея. При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП), применение октреотида приводит к уменьшению тяжелой секреторной диареи (характерной для данного заболевания), что в свою очередь, улучшает качество жизни пациента. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации вазоактивного интестинального пептида в плазме крови.

При глюкагономах применение октреотида приводит к заметному уменьшению некротизирующей мигрирующей сыпи. Октреотид не оказывает существенного влияния на тяжесть течения сахарного диабета (часто наблюдающегося при глюкагономах) и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. При гастриномах (синдроме Золлингера-Эллисона) октреотид, применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов и ингибиторами протонного насоса, может снизить образование соляной кислоты в желудке и привести к уменьшению выраженности клинических симптомов, связанных с синтезом пептидов опухолью (диарея, приливы крови к лицу). В некоторых случаях отмечается снижение концентрации гастрина в плазме.

У больных с инсулиномами октреотид уменьшает концентрацию иммунореактивного инсулина в крови (кратковременный эффект — менее 2 ч).

У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить

восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями нормогликемия может достигаться и без одновременно продолжительного снижения инсулина в крови. У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор ГР (соматолибериномами), октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это, по-видимому, связано с подавлением секреции рилизинг-фактора ГР и самого ГР. В дальнейшем возможно уменьшение размеров гипофиза, которые до начала лечения были увеличены.

У больных, страдающих диареей, октреотид вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела, часто отмечается быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. В то же время симптоматическое улучшение остается стабильным длительное время.

У больных, которым проводятся операции на поджелудочной железе, применение октреотида во время операции и после нее снижает частоту типичных послеоперационных осложнений (острого послеоперационного панкреатита, панкреатических свищей, абсцессов, сепсиса).

Применение октреотида у больных с рефрактерной диареей при СПИДе приводит к частичной или полной нормализации стула у 1/3 пациентов. При кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени применение октреотида в составе комплексной терапии приводит к эффективной остановке кровотечения, профилактике раннего повторного кровотечения и улучшению выживаемости. Механизм действия октреотида связан с уменьшением органического кровотока посредством подавления вазоактивных гормонов (ВИП, глюкагона).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После п/к введения Октреотид® Фсинтез быстро и полностью всасывается. $C_{\max}$ препарата в плазме достигается в пределах 30 мин.

Связывание с белками плазмы составляет 65%. Связывание октреотида с форменными элементами крови крайне незначительно. V_{ss} составляет 0,27 л/кг. Общий клиренс составляет 160 мл/мин. Большая часть препарата выводится кишечником, около 32% выводится в неизменном виде почками. $T_{1/2}$ после п/к инъекций препарата составляет 100 мин. После в/в введения выведение препарата осуществляется в две фазы, с $T_{1/2}$ 10 и 90 мин соответственно. У пожилых пациентов снижается клиренс, а $T_{1/2}$ увеличивается. При тяжелой почечной недостаточности клиренс уменьшается вдвое.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение осложнений после операций на поджелудочной железе и в гастродуоденальной зоне;
- остановка кровотечений и профилактика повторного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени;
- лечение острого панкреатита;
- остановка кровотечений при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- акромегалия (у неоперабельных больных; при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения, лучевой терапии и/или лечения агонистами дофамина);
- рефрактерная диарея у больных СПИДом;
- терапия эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы (карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома; опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией ВИП — ВИПомы; глюкагономы; гастриномы (синдром

Золлингера-Эллисона); инсулиномы; соматотлибериномы).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью при таких заболеваниях и состояниях, как:

- сахарный диабет;
- желчекаменная болезнь;
- беременность;
- период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Категория действия на плод по FDA — В.

Применение во время беременности и в период лактации — только по абсолютным показаниям, с учетом соотношения риск/польза, т.е. когда предполагаемая польза для матери превышает предполагаемый риск для плода (адекватных и контролируемых исследований не проводилось).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в (в виде инфузий), п/к.

При лечении острого панкреатита Октреотид® Фсинтез вводится п/к в дозе 100 мкг 3 раза/сут в течение 5–7 сут. Возможно назначение до 1200 мкг/сут, подбор дозы основан на определении концентрации амилазы, липазы, воспалительных цитокинов крови.

Для профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе первую дозу Октреотида® Фсинтез 100 мкг вводят п/к за 1 ч до лапаротомии; затем после операции вводят п/к по 100 мкг 3–4 раза/сут на протяжении 5–7 дней.

Для остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода препарат вводят в/в в дозе 25–50 мкг/ч в виде продолжительных инфузий в течение 5 дней.

Для остановки кровотечений при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки рекомендуется вводить Октреотид® Фсинтез в виде в/в инфузий в дозе 25 мкг/ч в течение 5 дней.

При акромегалии препарат вводят по 100 мкг п/к 3 раза в день. В дальнейшем подбор дозы основан на ежедневных определениях концентрации ГР, ИФР-1 в крови, анализе клинических симптомов и переносимости препарата. У большинства больных суточная доза составляет 300 мкг. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 1500 мкг/сут.

При эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы Октреотид® Фсинтез вводят п/к в начальной дозе по 100 мкг 3–4 раза в сутки. В дальнейшем, в зависимости от достигнутого эффекта, влияния на концентрацию гормонов, продуцируемых опухолью, и переносимости, дозу можно постепенно увеличить до 200 мкг 3–4 раза в день.

При рефрактерной диарее у больных СПИДом препарат вводят п/к по 100 мкг 3–4 раза в сутки. Если через 5–7 дней лечения диарея не стихает, коррекцию дозы проводят с учетом динамики стула и переносимости препарата, дозу препарата следует увеличить до 250 мкг 3–4 раза в сутки.

Больным пожилого возраста нет необходимости в снижении дозы Октреотида® Фсинтез.

Пациентам с нарушением функции почек коррекция режима дозирования октреотида не требуется.

Пациентам с нарушением функции печени рекомендуется коррекция поддерживающей дозы, т.к. имеются данные об увеличении $T_{1/2}$ октреотида у больных циррозом печени.

Опыт применения октреотида у детей очень ограничен.

Для уменьшения явлений дискомфорта в месте введения, раствор Октреотида® Фсинтез перед введением должен иметь комнатную температуру. При п/к введении препарата следует избегать нескольких инъекций в одно и то же место через короткие интервалы времени. Ампулы с препаратом следует открывать непосредственно перед введением, неиспользо-

ванное количество раствора следует уничтожить.

Перед в/в применением препарата следует внимательно осмотреть раствор и убедиться в его прозрачности, отсутствии взвешенных частиц, осадка, изменения цвета. Нельзя применять препарат, если он является мутным, содержит взвешенные частицы, осадок.

Приготовленный раствор Октреотида® Фсинтез сохраняет физическую и химическую стабильность при температуре от 8 до 25 °C в течение 24 ч. Во избежание микробного загрязнения разведенные растворы следует использовать сразу после приготовления.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Со стороны ЖКТ, поджелудочной железы, печени и желчного пузыря:* возможны — анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, ощущение вздутия живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея и стеаторея. Хотя выделение жира с калом может возрастать, нет указаний на то, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию нарушений всасывания (мальабсорбции). В редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость.

Длительное использование октреотида может приводить к образованию камней в желчном пузыре.

Известны отдельные случаи острого гепатита без холестаза (показатели трансаминаз нормализуются после отмены октреотида), а также гипербилирубинемии в сочетании с увеличением активности ЩФ, ГГТ и, в меньшей степени, других трансаминаз.

Имеются отдельные сообщения о редких случаях острого панкреатита, который развивался в первые часы или дни применения октреотида.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в отдельных случаях — тахикардия, брадикардия.

Со стороны углеводного обмена: возможно нарушение толерантности к глюкозе после приема пищи (обусловлено подавлением препаратом секреции инсулина), гипогликемия; в редких случаях при длительном лечении возможно развитие персистирующей гипергликемии.

Местные реакции: в месте инъекции возможны боль, ощущение зуда или жжение, краснота и припухлость (обычно проходящая в течение 15 мин).

Прочие: редко — кожные аллергические реакции, аллопеция.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Октреотид уменьшает всасывание циклоспорина, замедляет всасывание циметидина. Необходима корректировка доз одновременно применяемых мочегонных средств, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, инсулина, пероральных гипогликемических препаратов.

При одновременном применении Октреотида® Фсинтез и бромокриптина биодоступность последнего повышается.

Препараты, метаболизирующиеся ферментами системы цитохрома P450 и имеющие узкий терапевтический диапазон доз, следует назначать с осторожностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* кратковременное урежение ЧСС, чувство прилива крови к лицу, спастические боли в животе, диарея, тошнота, ощущение пустоты в желудке.

Лечение: симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за больными, т.к. возможно увеличение размеров опухоли с развитием таких серьезных осложнений, как сужение полей зрения. В таких случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

У больных сахарным диабетом типа 1 (получающих инсулин), Октреотид®

ФСинтез может снижать потребность в инсулине. У пациентов без нарушения углеводного обмена и больных сахарным диабетом типа 2 введение препарата может приводить к постпрандиальной гликемии. Пациентам с сахарным диабетом, получающим противодиабетическую терапию на фоне лечения Октреотидом® ФСинтез рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови.

У больных с инсулиномами на фоне лечения Октреотидом® ФСинтез может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию ГР и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Показано систематическое наблюдение за этими больными.

Если камни в желчном пузыре выявлены перед началом лечения, вопрос о применении Октреотида® ФСинтез решается индивидуально, в зависимости от соотношения потенциального лечебного эффекта препарата и возможных факторов риска, связанных с наличием камней в желчном пузыре. Во время лечения октреотидом следует проводить УЗИ желчного пузыря, с интервалом 6–12 мес.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ могут быть уменьшены, если инъекции Октреотида® ФСинтез делать в промежутках между приемами пищи или перед сном.

ФОРМА ВЫПУСКА. В ампулах из нейтрального стекла по 1 мл (в комплекте с ножом ампульным); в контурной ячейковой упаковке 5 шт.; в пачке картонной 1 или 2 упаковки.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ОКТРЕОТИД-ЛОНГ ФС (OCTREOTIDE-LONG FS)

Октреотид* 501

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)



лиоф. д/сусп. для в/м введ.
пролонг. 10, 20, 30 мг, фл. темн.
стекл. [с р-лем, шпр. разов., игл.
д/ин., игл. д/р-ля, салф. спирт.,
нож.амп.], уп. контурн. пластик.
(поддоны) 1, пач. картон. 1

Октреотид-лонг ФС

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия
состав указан ниже

Ингредиенты	1 фл.		
активное вещество:			
октреотида ацетат (в пересчете на октреотид), мг	10,0	20,0	30,0
вспомогательные вещества:			
DL-молочной и гликолевой кислот сополимер, мг	270,0	560,0	850,0
D-маннитол, мг	85,0	85,0	85,0
кармеллоза натрия, мг	30,0	30,0	30,0
полисорбат-80, мг	2,0	2,0	2,0

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Действующее вещество: микросферы (лиофилизированный

порошок) или уплотненная в таблетку пористая масса белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленная суспензия: при прибавлении растворителя и взбалтывании должна образоваться однородная суспензия белого или белого со слабым желтоватым оттенком цвета; при стоянии суспензия осаждается, но легко ресуспендируется при встряхивании; суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу № 0840.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Октреотид-лонг ФС представляет собой лекарственную форму октреотида длительного действия для в/м введения, которая обеспечивает поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в крови в течение 4 нед.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Октреотид — синтетический октапептид, производное естественного гормона соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами, но со значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста (ГР), а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе.

У здоровых лиц октреотид, подобно соматостатину, подавляет секрецию ГР, вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией; секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и других пептидов гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, вызываемую приемом пищи, а также секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином; секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинном. Подавляющее действие на секрецию ГР у октреотида, в отличие от соматостатина, выражено в значительно большей степени, чем на секрецию инсулина. Введение октреотида не спрово-

ждается феноменом гиперсекреции гормонов по механизму отрицательной обратной связи.

У больных акромегалией введение октреотида обеспечивает в подавляющем большинстве случаев стойкое снижение уровня ГР и нормализацию концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). У пациентов с акромегалией октреотид существенно уменьшает выраженность таких симптомов, как головная боль, повышенное потоотделение, парестезии, усталость, боли в костях и суставах, периферическую нейропатию. У больных с аденомой гипофиза, секретирующей ГР, приводит к уменьшению размеров опухоли.

При карциноидных опухолях применение препарата приводит к уменьшению выраженности симптомов заболевания, в первую очередь таких, как приливы крови к лицу и диарея. Во многих случаях клиническое улучшение сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксиндолоуксусной кислоты с мочой.

При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП), применение октреотида приводит к уменьшению тяжелой секреторной диареи, характерной для данного состояния, что, в свою очередь, улучшает качество жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. По данным компьютерной томографии у больных происходит замедление или остановка прогрессирования роста опухоли, и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением (вплоть до нормальных значений) концентрации ВИП в плазме.



При глюкагономах применение октреотида приводит к заметному уменьшению некротизирующей мигрирующей сыпи, которая характерна для данного состояния. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность сахарного диабета, часто наблюдающегося при глюкагономах, и обычно не приводит к снижению потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах. У больных, страдающих диареей, препарат вызывает ее уменьшение, что сопровождается повышением массы тела. При применении октреотида происходит быстрое снижение концентрации глюкагона в плазме, однако при длительном лечении этот эффект не сохраняется. Симптоматическое улучшение остается стабильным длительное время.

При гастриномах (синдроме Золлин-гера-Эллисона) препарат, применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонного насоса, снижает образование соляной кислоты в желудке и приводит к клиническому улучшению, в т.ч. и в отношении диарей. При введении октреотида происходит уменьшение выраженности симптомов, связанных с синтезом пептидов опухоли, в т.ч. приливов крови к лицу. В некоторых случаях отмечается снижение концентрации гастрина в плазме. У больных с инсулиномами октреотид уменьшает содержание иммунореактивного инсулина в крови. У больных с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У больных с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения концентрации инсулина в крови. У больных с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими

рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами), октреотид снижает симптомы акромегалии, что связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого ГР. Таким образом, в последующем происходит уменьшение размеров гипофиза, которые до начала лечения были увеличены. У больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРПЖ) увеличивается пул нейроэндокринных клеток, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы, аффинные к октреотиду (SS2- и SS5-типов), что определяет чувствительность опухоли к октреотиду. Применение октреотида в комплексе с дексаметазоном на фоне андрогенной блокады (медикаментозная или хирургическая кастрация) у больных ГРПЖ восстанавливает чувствительность к гормональной терапии и приводит к снижению простатического специфического антигена (ПСА) более чем у 50% пациентов. У больных ГРПЖ с метастазами в кости данная терапия сопровождается выраженным и длительным обезболивающим эффектом, улучшается качество жизни.

ПОКАЗАНИЯ. Октреотид является средством патогенетической терапии при опухолях, активно экспрессирующих рецепторы к соматостатину.

В терапии акромегалии:

- когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет п/к введения октреотида;
- при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения и лучевой терапии;
- для подготовки к хирургическому лечению;
- для лечения между курсами лучевой терапии до развития стойкого эффекта;
- у неоперабельных больных.

В терапии эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы:

- карциноидные опухоли с явлениями карциноидного синдрома;

- инсулиномы;
- ВИПомы;
- гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона);
- глюкагономы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии);
- соматотлибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста).

В терапии гормонорезистентного рака предстательной железы:

- в составе комбинированной терапии на фоне хирургической или медикаментозной кастрации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата. *С осторожностью:*

- холелитиаз;
- сахарный диабет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Опыт применения препарата при беременности и в период грудного вскармливания отсутствует, поэтому этой категории больных препарат назначают только в случае крайней необходимости.

Применение у детей. Существует ограниченный опыт применения у детей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/м (глубоко), в ягодичную мышцу. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать. Суспензию следует готовить непосредственно перед инъекцией. В день инъекции флакон с препаратом и ампулу с растворителем можно держать при комнатной температуре.

При акромегалии для решения вопроса относительно переносимости и эффективности длительного лечения Октреотидом-лонг ФС рекомендуется предварительно провести 3-дневную пробу с п/к введением октреотида (раствора для п/к и в/м введения) в дозе 300 мкг/сут. Снижение уровня

ИФР-1 в крови более 60% от исходного (при отсутствии признаков непереносимости) будет указывать на хороший прогноз применения препарата в качестве продолжительной первичной или вторичной фармакотерапии. Для пациентов, менее чувствительных к препарату, стартовая доза должна быть выше. Для резистентной группы больных рекомендуется хирургическое вмешательство. В случае нерадикальной аденомэктомии 3-дневная проба с п/к введением повышает чувствительность к последующей лекарственной терапии.

Для больных, у которых п/к введение октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза препарата составляет 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. Начинать лечение Октреотидом-лонг ФС можно на следующий день после последнего п/к введения раствора октреотида. В дальнейшем дозу препарата корригируют с учетом концентрации в сыворотке ГР и ИФР-1, а также клинических симптомов.

Если после 3 мес лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (в частности, если концентрация ГР остается выше 2,5 мкг/л), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 нед. В тех случаях, когда после 3 мес лечения препаратом Октреотид-лонг ФС в дозе 20 мг отмечается стойкое уменьшение сывороточной концентрации ГР ниже 1 мкг/л, нормализация концентрации ИФР-1 и исчезновение обратимых симптомов акромегалии, можно уменьшить дозу Октреотида-лонг ФС до 10 мг. Однако у этих больных, получающих относительно небольшую дозу Октреотида-лонг ФС, следует продолжать тщательно контролировать сывороточные концентрации ГР и ИФР-1, а также симптомы заболевания. Пациентам, получающим стабильную дозу препарата, определение кон-



центраций ГР и ИФР-1 следует проводить каждые 6 мес.

При эндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы для больных, у которых п/к введение октреотида обеспечивает адекватный контроль проявлений заболевания, рекомендуемая начальная доза Октреотида-лонг ФС составляет 20 мг каждые 4 нед. П/к введение октреотида следует продолжать еще в течение 2 нед после первого введения Октреотида-лонг ФС. Для больных, не получавших ранее октреотид п/к, рекомендуется начинать лечение именно с п/к введения октреотида в дозе 100 мкг 3 раза/сут в течение относительно короткого периода времени (примерно 2 нед) с целью оценки его эффективности и общей переносимости. Только после этого назначают Октреотид-лонг ФС по вышеприведенной схеме. В случае, когда терапия Октреотидом-лонг ФС в течение 3 мес обеспечивает адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания, возможно снизить дозу Октреотида-лонг ФС до 10 мг, назначаемых каждые 4 нед. В тех случаях, когда после 3 мес лечения Октреотидом-лонг ФС удалось достичь лишь частичного улучшения, дозу препарата можно увеличить до 30 мг каждые 4 нед. На фоне лечения Октреотидом-лонг ФС в отдельные дни возможно усиление клинических проявлений, характерных для эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы. В этих случаях рекомендуется дополнительно п/к введение раствора октреотида в дозе, применявшейся до начала лечения Октреотидом-лонг ФС. Это может происходить, главным образом, в первые 2 мес лечения, пока не достигнуты терапевтические концентрации октреотида в плазме.

При гормонорезистентном раке предстательной железы рекомендуемая начальная доза препарата Октреотид-лонг ФС составляет 20 мг каждые 4 нед в течение 3 мес. В дальнейшем

дозу препарата корректируют с учетом динамики концентрации простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке, а также клинических симптомов. Если после 3 мес лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического эффекта (снижения ПСА), дозу можно увеличить до 30 мг, вводимых каждые 4 нед. Лечение Октреотидом-лонг ФС сочетают с применением дексаметазона, который назначают внутрь по следующей схеме: 4 мг/сут — в течение 1 мес, затем — 2 мг/сут — в течение 2 нед, затем 1 мг/сут (поддерживающая доза). Лечение больных, которым ранее проводили медикаментозную антиандрогенную терапию, сочетают с применением аналога ГнРГ. При этом инъекцию аналога ГнРГ (продолгированной формы) проводят 1 раз в 4 нед. Пациентам, получающим Октреотид-лонг ФС, определение концентраций ПСА следует проводить каждый месяц.

У больных с нарушением функции почек, печени и у пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать режим дозирования Октреотида-лонг ФС.

Правила приготовления суспензии

1. Препарат вводится только в/м.
2. Препарат должен готовиться и вводиться только специально обученным медицинским персоналом.
3. Суспензию Октреотида-лонг ФС готовят непосредственно перед введением с помощью прилагаемого растворителя.
4. Перед инъекцией ампулу с растворителем и флакон с препаратом необходимо достать из холодильника и довести до комнатной температуры (требуется 30–50 мин).
5. Флакон с Октреотидом-лонг ФС необходимо держать строго вертикально! Легко постукивая по флакону, следует добиться, чтобы весь препарат находился на дне флакона (рис. 1).



Рисунок 1. Правильное положение флакона с препаратом.

6. Вскрыть упаковку со шприцем, присоединить к нему прилагаемую иглу размером 0,8×40 мм для забора растворителя (использовать только растворитель, входящий в комплект).
7. Вскрыть ампулу с растворителем и набрать в шприц все содержимое ампулы с растворителем, установить шприц на дозу 2 мл (рис. 2, 3).

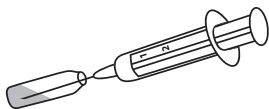


Рисунок 2. Порядок забора содержимого ампулы в шприц.



Рисунок 3. Правила установки требуемого количества жидкости в шприце.

8. Снять пластиковую крышку с флакона с действующим веществом. Продезинфицировать резиновую пробку спиртовым тампоном (прилагается в упаковке) (рис. 4).



Рисунок 4. Подготовка и дезинфекция крышки флакона с препаратом.

Вставить иглу во флакон через центр резиновой пробки. Не касаясь иглой содержимого флакона, осторожно ввести растворитель по внутренней стенке флакона. Вынуть шприц из флакона (рис. 5).

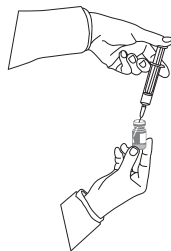


Рисунок 5. Введение растворителя во флакон с препаратом.

9. Не трогать флакон до тех пор, пока растворитель не смочит полностью все содержимое флакона. После того, как содержимое флакона полностью пропиталось растворителем (это примерно занимает 2–5 мин), необходимо осторожно, не переворачивая флакон, проверить наличие сухого остатка во флаконе. При обнаружении такового, оставить флакон до полного пропитывания (рис. 6)!



Рисунок 6. Проверка наличия сухого остатка во флаконе.

В течение 30–60 с флакон осторожно медленно вращать до образования однородной суспензии. **Не переворачивать и не встряхивать флакон** (рис. 7)!



Рисунок 7. Приготовление однородной суспензии (медленное вращение флакона).

10. Подготовить пациента к инъекции.
11. Заменить иглу на шприце иглой размером 1,2×50 мм (для набора суспензии). Вставить иглу через резиновую пробку во флакон. Затем срез иглы опустить вниз и, наклонив флакон под углом 45°, медленно набрать в шприц суспензию полностью. Не переворачивать флакон при наборе. Небольшое количество препарата может оставаться на стенках и дне флакона. Расход на остаток на стенках и дне флакона учитывается (рис. 8, 9).



Рисунок 8. Порядок забора препарата в шприц.

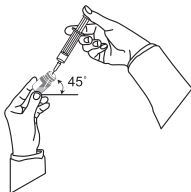


Рисунок 9. Правильное положение флакона при заборе препарата в шприц.

12. Сразу после набора суспензии снять иглу. Заменить на иглу для введения препарата размером 1,1×40 мм, аккуратно перевернуть шприц и удалить из шприца воздух.

13. Суспензию Октреотида-лонг ФС вводить немедленно после приготовления.

14. Суспензия Октреотида-лонг ФС не должна смешиваться ни с каким другим лекарственным веществом в одном шприце.

15. Продезинфицировать место инъекции. Ввести иглу глубоко в ягодичную мышцу, потянуть поршень шприца на себя, чтобы убедиться, что не поврежден кровеносный сосуд.

16. Ввести медленно суспензию.

17. При попадании в кровеносный сосуд следует поменять место инъекции и иглу.

18. При закупорке иглы заменить ее другой.

19. При повторных инъекциях левую и правую стороны следует чередовать.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Критерии оценки частоты развития нежелательных реакций: очень часто — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$, $< 1/10$; иногда — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко — $< 1/10000$, включая отдельные сообщения.

Местные реакции: часто — при в/м введении возможны боль, редко — припухлость и высыпания в месте инъекции (как правило, слабо выражены, непродолжительны).

Со стороны пищеварительной системы: часто — спастические боли в животе, вздутие живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея; иногда — холецистит; редко — тошнота, рвота, образование камней в желчном пузыре, стеаторея. Хотя выделение жира с калом может возрастать, нет указаний на то, что длительное лечение октреотидом может приводить к нарушению всасывания (мальабсорбции). Редко — явления, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастриальной области, напряжение брюшной стенки. Сообщалось о редких случаях острого панкреатита,

развившегося в первые часы или дни п/к применения октреотида. При длительном применении отмечались случаи панкреатита, связанного с холелитиазом.

Имеются отдельные сообщения о развитии нарушений функции печени (острый гепатит без холестаза с нормализацией показателей трансаминаз после отмены октреотида); в т.ч. медленном развитии гипербилирубинемии, сопровождающемся повышением показателей ЩФ, ГГТ.

Со стороны эндокринной системы: редко — развитие стойкой гипергликемии, гипогликемии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда — брадикардия, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: очень редко — одышка.

Аллергические реакции: редко — гиперчувствительность, сыпь; очень редко — анафилаксия.

Прочие: редко — временное выпадение волос после введения октреотида.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Октреотид уменьшает всасывание из кишечника циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

При одновременном применении октреотида и бромкриптона биодоступность последнего повышается.

Имеются литературные данные о том, что аналоги соматостатина могут уменьшать метаболический клиренс веществ, метаболизирующихся ферментами цитохрома P450, что может быть вызвано супрессией ГР. Поскольку невозможно исключить подобные эффекты октреотида, препараты, метаболизирующиеся ферментами системы цитохрома P450 и имеющие узкий терапевтический диапазон доз (например хинидин и терфенадин) следует назначать с осторожностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. По известным данным, при применении октреотида в дозе 90 мг каждые 2 нед у больных со злокачественными новообразования-

ми не было отмечено каких-либо нежелательных явлений.

При однократном в/в болюсном введении октреотида в дозе 1 мг взрослому пациенту описаны такие симптомы, как кратковременная брадикардия, приливы крови к лицу, спастические боли в животе, диарея, ощущение пустоты в желудке и тошнота. Все описанные симптомы разрешились в течение 24 часов после введения препарата.

Лечение: симптоматическое.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При опухолях гипофиза, секретирующих ГР, необходимо тщательное наблюдение за больными, так как возможно увеличение размеров опухоли с развитием таких серьезных осложнений, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения. У 15–30% больных, получающих октреотид п/к в течение длительного времени, возможно появление камней в желчном пузыре. Распространенность в общей популяции (возраст 40–60 лет) составляет 5–20%. Опыт длительного лечения октреотидом пролонгированного действия больными акромегалией, с нейроэндокринными опухолями ЖКТ и поджелудочной железы свидетельствует о том, что октреотид пролонгированного действия в сравнении с октреотидом короткого действия не приводит к повышению частоты образования камней желчного пузыря. Тем не менее, рекомендуется проведение УЗИ желчного пузыря перед началом лечения Октреотидом-лонг ФС и примерно каждые 6 мес в процессе лечения. Камни в желчном пузыре, если все-таки они обнаруживаются, как правило, бессимптомные.

У больных сахарным диабетом типа 1 Октреотид-лонг ФС может влиять на обмен глюкозы и, следовательно, снижать потребность во вводимом инсулине. Для пациентов с сахарным диабетом типа 2 и пациентов без со-

путствующего нарушения углеводного обмена п/к инъекции октреотида могут приводить к постпрандиальной гликемии. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови и в случае необходимости корригировать гипогликемическую терапию.

У больных с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию ГР и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Показано систематическое наблюдение за этими больными.

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике. На фоне применения октреотида отмечается снижение содержания цианокобаламина (витамина В₁₂) и отклонение от нормы показателей теста всасывания цианокобаламина (тест Шиллинга).

У пациентов с дефицитом витамина В₁₂ в анамнезе при применении октреотида рекомендуется контролировать содержание цианокобаламина.

До назначения октреотида больные должны пройти УЗИ желчного пузыря. Во время лечения Октреотидом-лонг ФС следует проводить повторные УЗИ желчного пузыря, предпочтительно, с интервалами 6–12 мес. Если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии Октреотидом-лонг ФС по сравнению с возможным риском, связанным с наличием желчных камней. В настоящее время не имеется каких-либо свидетельств того, что октреотид пролонгированного действия неблагоприятно влияет на течение или прогноз уже имеющейся желчнокаменной болезни.

Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения Октреотидом-лонг ФС

1. Бессимптомные камни желчного пузыря. Применение Октреотида-лонг ФС можно прекратить или продолжить в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае не требуется никаких других мер, кроме продолжения проведения осмотров, сделав их, при необходимости, более частыми.

2. Камни желчного пузыря с клинической симптоматикой. Применение Октреотида-лонг ФС можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больного следует лечить так же, как и в других случаях желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими транспортными средствами, на работу с движущимися механизмами. На сегодняшний день не имеется данных о влиянии октреотида на способность водить автомобиль и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Во флаконах темного стекла по 10 мл (в комплекте с растворителем (раствор маннита 0,8% в ампулах нейтрального стекла по 2 мл), шприцем разововым, иглами д/инъекций и для растворителя, салфеткой спиртовой, ножом ампульным); в упаковках контурных пластиковых (поддонах) 1 комплект.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ОНГЛИЗА® (ONGLYZA®)

Саксаглиптин 573*

*Bristol-Myers Squibb &
с партнерством альянса с
AstraZeneca*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

саксаглиптин (в виде саксаглиптина гидрохлорида) 2,5 мг
5 мг

вспомогательные вещества: лак-

тозы моногидрат — 99 мг*; МКЦ — 90 мг; кроскармеллоза натрия — 10 мг; магния стеарат — 1 мг**; 1М раствор хлористоводородной кислоты*** — q.s.; *Opadry II* белый — 26 мг (спирт поливиниловый — 40%, титана диоксид — 25%, макрогол (ПЭГ 3350) — 20,2%, тальк — 14,8%); *Opadry II* желтый — 7 мг (спирт поливиниловый — 40%, титана диоксид — 24,25%, макрогол (ПЭГ 3350) — 20,2%, тальк — 14,8%, краситель оксид железа желтый (E172) — 0,75%) (для дозирования 2,5 мг); *Opadry II* розовый — 7 мг (спирт поливиниловый — 40%, титана диоксид — 24,25%, макрогол (ПЭГ 3350) — 20,2%, тальк — 14,8%, краситель оксид железа красный (E172) — 0,75%) (для дозирования 5 мг); чернила *Opacode* синий — q.s.

* Количество лактозы может варьировать в зависимости от используемого количества магния стеарата.

** Количество магния стеарата может варьировать в пределах 0,5–2 мг, оптимальное количество 1 мг.

*** В случае необходимости для доведения pH может использоваться 1М натрия гидроксид.

состав чернил Opacode синий: шеллак 45% в спирте этиловом — 55,4%; *FD&C Blue #2*/индиго карминовый алюминиевый пигмент (E132) — 16%; спирт *n*-бутиловый — 15%; пропиленгликоль — 10,5%; спирт изопропиловый — 3%; 28% аммония гидроксид — 0,1%



табл. п.п.о. 5 мг, бл. 10,
пач. картон. 3
Онглиза®

очень небольшие количества шеллака и *FD&C Blue #2*/индиго карминового алюминиевого пигмента остаются на таблетках при нанесении маркировки, растворители, входящие в состав чернил, удаляются в процессе производства

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от бледно-желтого до светло-желтого цвета, с надписями «2,5» на одной стороне и «4214» — на другой стороне, нанесенными синим красителем.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с надписями «5» на одной стороне и «4215» — на другой стороне, нанесенными синим красителем.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Саксаглиптин — мощный селективный обратимый конкурентный ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). У пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) прием саксаглиптина приводит к подавлению активности фермента

ДПП-4 в течение 24 ч. После приема глюкозы внутрь ингибирование ДПП-4 приводит к 2–3-кратному увеличению концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), уменьшению концентрации глюкагона и усилению глюкозозависимой ответной реакции бета-клеток, что приводит к повышению концентрации инсулина и С-пептида. Высвобождение инсулина бета-клетками поджелудочной железы и снижение высвобождения глюкагона из панкреатических альфа-клеток приводит к снижению гликемии натощак и постпрандиальной гликемии.

Эффективность и безопасность применения саксаглиптина при приеме в дозах 2,5, 5 и 10 мг 1 раз в сутки изучены в шести двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 4148 пациентов с СД2. Прием препарата сопровождался статистически значимым улучшением показателей гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ) плазмы крови по сравнению с контролем.

Саксаглиптин назначался в виде монотерапии или комбинированной терапии. Комбинированная терапия саксаглиптином назначалась дополнительно пациентам, некомпенсированным при проведении монотерапии метформином, глибенкламидом, тиазолидиндионами или инсулином, или в качестве стартовой комбинации с метформином пациентам, некомпенсированным на диете и физических упражнениях. При приеме саксаглиптина в дозе 5 мг снижение HbA1c было отмечено через 4 нед и ГПН — через 2 нед.

В группе пациентов, получавших саксаглиптин в комбинации с метформином, глибенкламидом или тиазолидиндионами, снижение HbA1c также отмечалось через 4 нед и ГПН — через 2 нед.

В исследовании комбинированной терапии саксаглиптином и инсулином (в т.ч. в комбинации с метформином) с участием 455 пациентов с СД2 продемонстрировано существенное снижение HbA1c и ППГ по сравнению с плацебо.

Влияние саксаглиптина на липидный профиль сходно с таковым плацебо. На фоне терапии саксаглиптином не отмечено увеличение массы тела.

В прямом сравнительном исследовании с участием 858 пациентов с СД2 добавление препарата Онглиза® 5 мг к метформину по сравнению с добавлением глипизиды к метформину продемонстрировало сравнимое снижение HbA1c, однако было ассоциировано с достоверно меньшим числом эпизодов гипогликемии — 3% случаев по сравнению с 36,3% при добавлении глипизиды, а также отсутствием увеличения массы тела у пациентов, получающих терапию саксаглиптином (–1,1 кг от исходного уровня в группе саксаглиптина, +1,1 кг в группе глипизиды).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. У пациентов с СД2 и здоровых добровольцев отмечены сходные параметры фармакокинетики саксаглиптина и его основного метаболита. Саксаглиптин быстро абсорбируется после приема внутрь натощак с достижением C_{max} саксаглиптина и основного метаболита в плазме в течение 2 и 4 ч соответственно. При увеличении дозы саксаглиптина было отмечено пропорциональное увеличение C_{max} и величины AUC саксаглиптина и его основного метаболита. После однократного приема саксаглиптина внутрь в дозе 5 мг здоровыми добровольцами средние значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита составили 78 и 214 нг·ч/мл, а значения C_{max} в плазме — 24 и 47 нг/мл соответственно.

Средняя продолжительность конечного $T_{1/2}$ саксаглиптина и его основного метаболита составила 2,5 и 3,1 ч соответственно, а средняя величина

$T_{1/2}$ ингибирования ДПП-4 плазмы — 27 ч. Ингибирование активности ДПП-4 в плазме в течение по крайней мере 24 ч после приема саксаглиптина обусловлено его высоким сродством к ДПП-4 и длительным связыванием с ним. Заметной кумуляции саксаглиптина и его основного метаболита при длительном приеме препарата 1 раз в день не наблюдалось. Не было выявлено зависимости клиренса саксаглиптина и его основного метаболита от дозы препарата и длительности терапии при приеме саксаглиптина 1 раз в день в дозах от 2,5 до 400 мг на протяжении 14 дней.

Всасывание

После приема внутрь всасывается не менее 75% принятой дозы саксаглиптина. Прием пищи не оказывал существенное влияние на фармакокинетику саксаглиптина у здоровых добровольцев. Прием пищи с высоким содержанием жиров не оказывал влияние на $C_{\max}$ саксаглиптина, тогда как AUC увеличивалась на 27% по сравнению с приемом натощак. $T_{\max}$ для саксаглиптина увеличивалось приблизительно на 0,5 ч при приеме препарата вместе с пищей по сравнению с приемом натощак. Однако эти изменения не являются клинически значимыми.

Распределение

Связывание саксаглиптина и его основного метаболита с белками сыворотки крови незначительно, поэтому можно предположить, что распределение саксаглиптина при изменениях белкового состава сыворотки крови, отмечающихся при печеночной или почечной недостаточности, не будет подвержено значительным изменениям.

Метаболизм

Саксаглиптин метаболизируется главным образом при участии изоферментов цитохрома P450 CYP3A4/5 с образованием активного основного метаболита, ингибирующее действие которого в отношении

ДПП-4 выражено в 2 раза слабее, чем у саксаглиптина.

Выведение

Саксаглиптин выводится с мочой и желчью. После однократного приема дозы 50 мг меченного ^{14}C -саксаглиптина 24% дозы выводились почками в виде неизмененного саксаглиптина и 36% — в виде основного метаболита саксаглиптина. Общая радиоактивность, обнаруженная в моче, соответствовала 75% принятой дозы препарата. Средний почечный клиренс саксаглиптина составил около 230 мл/мин, среднее значение клубочковой фильтрации — примерно 120 мл/мин. Для основного метаболита почечный клиренс был сопоставим со средними значениями клубочковой фильтрации.

Около 22% общей радиоактивности было обнаружено в фекалиях.

Фармакокинетика в особых клинических ситуациях

Нарушение функции почек. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности величина AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 1,2 и 1,7 раза выше, чем аналогичные показатели у лиц с нормальной функцией почек. Данное увеличение значений AUC не является клинически значимым, поэтому коррекция дозы не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени, а также у пациентов на гемодиализе величины AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 2,1 и 4,5 раза выше, чем аналогичные показатели у лиц с нормальной функцией почек. Для пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек, а также для пациентов на гемодиализе доза саксаглиптина должна составлять 2,5 мг 1 раз в сутки (см. «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Нарушение функции печени. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени не

было выявлено клинически значимых изменений параметров фармакокинетики саксаглиптина, поэтому коррекция дозы для таких пациентов не требуется.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов 65–80 лет не было выявлено клинически значимых различий параметров фармакокинетики саксаглиптина по сравнению с пациентами более молодого возраста (18–40 лет), поэтому коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется. Однако следует учитывать, что у этой категории пациентов более вероятно снижение функции почек (см. «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ. Сахарный диабет типа 2 в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; стартовой комбинированной терапии с метформином; добавления к монотерапии метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, инсулином (в т.ч. в комбинации с метформином) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии (см. «Противопоказания», «Осторожность» и «Особые указания»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата;
- серьезные реакции повышенной чувствительности (анафилаксия или ангионевротический отек) к ингибиторам ДПП-4;
- сахарный диабет типа 1 (применение не изучено);
- диабетический кетоацидоз;
- врожденная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- лактация;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).

С осторожностью: почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени; пожилые пациенты; совместное применение с производными сульфонилмочевины или инсулином; пациенты с панкреатитом в анамнезе (связь между приемом препарата и повышенным риском развития панкреатита не установлена).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В связи с тем, что применение саксаглиптина в период беременности не изучено, не следует назначать препарат в период беременности.

Неизвестно, проникает ли саксаглиптин в грудное молоко. В связи с тем, что не исключена возможность проникновения саксаглиптина в грудное молоко, следует прекратить грудное вскармливание на период лечения саксаглиптином или отменить терапию, учитывая соотношение риска для ребенка и пользы для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, независимо от приема пищи.

Монотерапия: рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки.

Комбинированная терапия: рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины или инсулином (в т.ч. в комбинации с метформином).

При стартовой комбинированной терапии с метформином рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки, начальная доза метформина — 500 мг/сут. В случае неадекватного ответа доза метформина может быть увеличена.

При пропуске приема препарата Онглиза® пропущенную таблетку следует принять сразу, как только пациент об этом вспомнит, однако не следует принимать двойную дозу препарата в течение одних суток.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек. Для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (С1 креатинина >50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина ≤ 50 мл/мин), а также для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуемая доза препарата Онглиза® составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Препарат следует принимать по окончании сеанса гемодиализа.

Применение саксаглиптина у пациентов на перитонеальном диализе не изучено.

Перед началом терапии саксаглиптином и в процессе лечения рекомендует проводить оценку функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени. При нарушении функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется. Однако при выборе дозы следует учитывать, что у этой категории пациентов более вероятно снижение функции почек.

Дети. Безопасность и эффективность применения препарата у пациентов младше 18 лет не изучалась.

Одновременное применение с мощными ингибиторами СУР3А4/5

При одновременном применении с мощными ингибиторами СУР3А4/5, такими как кетоконазол, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и телитромицин, рекомендуемая доза препарата Онглиза® составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. В таблице приведены побочные эффекты, выявленные у пациентов с СД2 при приеме препарата Онглиза® в дозе 5 мг в ходе клинических исследований. Общая частота нежелательных явлений

при приеме препарата Онглиза® в дозе 5 мг в режиме монотерапии и в режиме добавления к терапии метформином, тиазолидиндионом или глибенкламидом была сопоставима с таковой в группе плацебо.

Шкала частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Таблица

Побочные эффекты по данным объединенного анализа 5 плацебо-контролируемых клинических исследований препарата Онглиза®

Побочные эффекты	Частота побочных эффектов
<i>Инфекции и инвазии:</i>	
Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Гастрозентерит	Часто
Синусит	Часто
<i>Со стороны ЖКТ:</i>	
Рвота	Часто
<i>Со стороны нервной системы:</i>	
Головная боль	Часто

Частота реакций гиперчувствительности, отмеченных к 24-й неделе терапии, составила 1,5% у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг, и 0,4% у пациентов, получавших плацебо. Реакции гиперчувствительности, возникшие у пациентов, принимавших препарат Онглиза®, не требовали госпитализации и были расценены лечащими врачами как не представлявшие угрозу жизни.

Побочные эффекты препарата Онглиза® при комбинированной терапии

В исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и гли-

бенкламида частота подтвержденных эпизодов гипогликемии в группе саксаглиптина 5 мг (0,8%) и плацебо (0,7%) статистически не различалась. Частота подтвержденных эпизодов гипогликемии у пациентов, получавших препарат Онглиз[®] 5 мг в ходе двух исследований саксаглиптина в режиме монотерапии, исследовании по комбинированной терапии саксаглиптином и метформином, а также в исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и тиазолидиндионов, была сопоставима с таковой на фоне плацебо.

В исследовании по применению комбинации саксаглиптина и инсулина общая частота развития гипогликемии составила 18,4% в группе саксаглиптина 5 мг и 19,9% в группе плацебо.

В исследовании по применению саксаглиптина совместно с тиазолидиндионами частота периферических отеков была выше в группе саксаглиптина 5 мг по сравнению с группой плацебо (8,1 и 4,3% соответственно). Периферические отеки были слабо или умеренно выраженными и не приводили к прекращению лечения. Частота периферических отеков у пациентов, принимавших препарат Онглиз[®] в дозе 5 мг в ходе клинических исследований монотерапии саксаглиптином и комбинированной терапии с метформином или глибенкламидом, была сопоставима с таковой на фоне плацебо (1,7 и 2,4% соответственно).

При стартовой комбинированной терапии саксаглиптином в дозе 5 мг и метформином часто отмечались случаи назофарингита и головной боли. Частота назофарингита была выше на фоне комбинированной терапии (6,9%) по сравнению с монотерапией саксаглиптином 10 мг (4,2%) и метформином (4%). Головная боль была чаще в группе пациентов на комбинированной терапии метформином и саксаглиптином 5 мг (7,5%) по сравнению с группами монотерапии сак-

саглиптином 10 мг (6,3%) и метформином (5,2%).

Постмаркетинговое применение

В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина зарегистрированы следующие побочные эффекты: острый панкреатит и реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь и крапивницу. Достоверно оценить частоту развития данных явлений невозможно, поскольку сообщения получены спонтанно, от популяции неустоявшегося размера (см. «Противопоказания», «Особые указания»).

Лабораторные исследования

В клинических исследованиях частота изменений лабораторных показателей при приеме саксаглиптина в дозе 5 мг и плацебо была сопоставимой. Отмечалось небольшое снижение числа лимфоцитов, при этом среднее абсолютное число лимфоцитов оставалось стабильным и в пределах нормальных значений при ежедневном приеме саксаглиптина продолжительностью до 102 нед. Уменьшение количества лимфоцитов не сопровождалось клинически значимыми нежелательными реакциями. Клиническое значение уменьшения числа лимфоцитов на фоне терапии саксаглиптином неизвестно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Анализ данных клинических исследований позволяет предполагать, что риск клинически значимых взаимодействий саксаглиптина с другими ЛС при их совместном применении невелик.

Метаболизм саксаглиптина преимущественно опосредован системой изоферментов цитохрома P450 CYP3A4/5. В исследованиях *in vitro* было показано, что саксаглиптин и его основной метаболит не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцируют изоферменты CYP1A2, 2B6, 2C9 и 3A4.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев фармакокинетические

показатели саксаглиптина и его основного метаболита значимо не изменялись под влиянием метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола, омепразола, комбинации алюминия гидроксида, магния гидроксида и симетикона, а также фамотидина. Саксаглиптин значимо не изменяет фармакокинетические показатели метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола или перорального комбинированного (эстроген+гестаген) контрацептивного средства.

Влияние индукторов изоферментов CYP3A4/5 на фармакокинетику саксаглиптина не изучено. Однако совместное применение саксаглиптина и индукторов изоферментов CYP3A4/5, таких как карбамазепин, дексаметазон, фенobarбитал, фенитоин и рифампицин, может приводить к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме и увеличению концентрации его основного метаболита.

Изучение влияния курения, диетического питания, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на терапию саксаглиптином не проводилось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомов интоксикации не описано при длительном приеме препарата в дозах, до 80 раз превышающих рекомендованные. *Лечение:* в случае передозировки следует применять симптоматическую терапию. Саксаглиптин и его основной метаболит выводятся из организма при помощи гемодиализа (скорость выведения: 23% дозы за 4 ч).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Применение препарата Онглиза® в составе тройной терапии с метформином и тиазолидиндионами или метформином и производными сульфонилмочевины не изучалось.

Пациенты с нарушением функции почек. Рекомендуется коррекция дозы для пациентов с умеренной и тяже-

лой почечной недостаточностью, а также для пациентов на гемодиализе. Перед началом терапии и периодически в процессе лечения препаратом рекомендуется проводить оценку функции почек.

Применение в комбинации с препаратами, которые могут вызвать гипогликемию. Производные сульфонилмочевины могут вызвать гипогликемию, поэтому для уменьшения риска гипогликемии при одновременном применении с препаратом Онглиза® может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины или инсулина.

Реакции гиперчувствительности. В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина отмечены серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. При развитии серьезной реакции гиперчувствительности следует прекратить применение препарата, оценить другие возможные причины развития явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. «Противопоказания», «Побочные действия»).

Панкреатит. В рамках постмаркетингового применения препарата получены спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита. Пациенты, принимающие препарат Онглиза®, должны быть проинформированы о характерном симптоме острого панкреатита — продолжительная, интенсивная боль в области живота. При подозрении на развитие панкреатита следует прекратить прием препарата Онглиза® (см. «Противопоказания», «С осторожностью», «Побочные действия»).

Пациенты пожилого возраста. По данным клинических исследований, показатели эффективности и безопасности у пациентов в возрасте 65 лет и старше не отличались от аналогичных показателей у пациентов более молодого возраста. Однако нельзя исключить повышенную индивидуальную чувствительность к саксаглиптину у некоторых



пациентов пожилого возраста. Саксаглиптин и его основной метаболит частично выводятся почками, поэтому необходимо учитывать, что у пациентов пожилого возраста более вероятно снижение функции почек.

Препарат Онглиза® содержит лактозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Исследования по изучению влияния саксаглиптина на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились. Следует учитывать, что саксаглиптин может вызывать головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг и 5 мг. По 10 табл. в блистере из алюминиевой фольги; по 3 блистера в картонной пачке. На блистер нанесена перфорация, разделяющая его на 10 прямоугольных зон по числу таблеток. Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами; на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесен рисунок в виде желтой сетки.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Орлистат* (Orlistat*)

 *Синонимы*

Орсотен®; капс. (KRKA) 523

ОРСОСЛИМ (ORSOSLIM®)

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы 1 капс.
олигофруктоза — 130 мг; L-карнитина L-тартрат; экстракт зеле-

ного чая — 62,5 мг (в т.ч. катехины (ГЭГК — галлат эпигаллокатехина) — 25 мг); кофеин безводный; витаминный премикс (никотинамид, МКЦ, кальция D-пантотонат, пиридоксина гидрохлорид, фолиевая кислота, тиамина мононитрат, рибофлавин, витамин В₁₂); хлорид хрома (III) 6-водный 10%

вспомогательные вещества: кремний гидрофобный коллоидный; магния стеарат

Содержание	1 капс.	4 капс.	% от рекомендуемой суточной дозы
L-карнитин	50 мг	200 мг	66,6
кофеин	24 мг	96 мг*	192
ниацин	4,5 мг	18 мг	90
пантотеновая кислота	1,5 мг	6 мг*	120
витамин В ₆	0,5 мг	2 мг	100
витамин В ₂	0,4 мг	1,6 мг	88,8
витамин В ₁	0,35 мг	1,4 мг	93,3
фолиевая кислота	50 мкг	200 мкг	100
хром	16,25 мкг	65 мкг*	130
витамин В ₁₂	0,25 мкг	1 мкг	33,3

* не превышает верхний допустимый уровень потребления

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Твердая желатиновая капсула.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологически активная добавка к пище.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Восполняющее дефицит витаминов и биологически активных веществ.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Орсослим способствует снижению массы тела и объема талии, поддержанию оптимальной массы тела, нормализации липидного (жирового) обмена.

Экстракт зеленого чая содержит 40% катехинов (ГЭГК — галлат эпигаллокатехина), который ингибирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, благодаря чему стимулирует термогенез и сжигание жиров.

Кофеин, как и экстракт зеленого чая, усиливает сжигание жиров, увеличивает расход энергии и ускоряет обмен веществ.

L-карнитин — производное аминокислоты лизина. Больше всего L-карнитина содержится в тканях, использующих в качестве источника энергии жиры. Он играет важную роль в обмене жиров, т.к. участвует в транспорте длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, ускоряет окисление жиров и образование энергии.

Хром и витамины группы В участвуют в обмене углеводов, белков и жиров, способствуя тем самым высвобождению дополнительной энергии из пищи. Недостаток хрома может нарушить способность организма к утилизации глюкозы и увеличить потребность в инсулине.

Олигофруктоза — составная часть фруктоолигосахарида инулина, содержащегося в качестве резерва энергии в различных видах овощей. Обладает низкой энергетической ценностью. После приема не переваривается, а содействует увеличению количества растворимой пищевой клетчатки в кишечнике.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве источника катехинов и кофеина, дополнительного источника L-карнитина, витаминов В₆, В₂, В₁, В₁₂, ниацина, пантотеновой кислоты, фолиевой кислоты, хрома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов;
- беременность;
- кормление грудью;
- повышенная нервная возбудимость;
- прием перед сном;



капс. 0,39 г, бл. 14, пач. картон. 4

Орсослим

- повышенное АД.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Взрослым по 2 капс., 2 раза в день во время основных приемов пищи, запивая водой или другой жидкостью. Продолжительность приема — 4 нед. Возможен повторный прием в течение года.

Капсулы не являются заменителями сбалансированной и разнообразной диеты.

Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 0,39 г. В блистере 14 шт., в пачке картонной 4 блистера.

OPCOTEN® (ORSOTEN®)

Орлистат* 522

KRKA (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

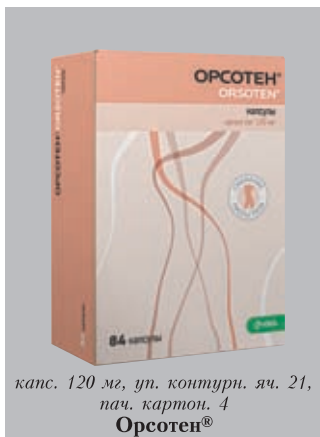
Капсулы 1 капс.

активное вещество:

орсотен полуфабри-

кат-гранулы 225,6 мг

(в пересчете на активное вещество орлистат — 120 мг)



капс. 120 мг, уп. контурн. яч. 21,
пач. картон. 4

Орсотен®

состав полуфабриката-гранул
(100 г): орлистат — 53,1915 г;
МКЦ

вспомогательные вещества:
МКЦ

капсулы из гипромеллозы

состав оболочки капсулы

корпус капсулы: гипромеллоза;

вода; титана диоксид (E171)

крышечка капсулы: гипромеллоза;
вода; титана диоксид (E171)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Капсулы из гипромеллозы. Крышечка и корпус капсулы от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Содержимое капсул — микрогранулы или смесь порошка и микрогранул белого или почти белого цвета. Допускается наличие слежавшихся агломератов, легко рассыпающихся при надавливании.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Орлистат — специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, обладающий продолжительным действием. Он оказывает терапевтическое действие в просвете желудка и тонкого кишечника, образуя ковалентную связь с актив-

ным сериновым участком желудочной и кишечной липаз. Инактивированный, таким образом, фермент теряет способность расщеплять пищевые жиры, поступающие в форме триглицеридов, на всасывающиеся свободные жирные кислоты и моноглицериды. Поскольку нерасщепленные триглицериды не всасываются, поступление калорий в организм уменьшается, что приводит к снижению массы тела.

Терапевтическое действие препарата осуществляется без всасывания в системный кровоток. Действие орлистата приводит к повышению содержания жира в каловых массах уже через 24–48 ч после приема препарата. После отмены препарата содержание жира в каловых массах обычно возвращается к исходному уровню через 48–72 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Всасывание. Абсорбция орлистата низкая. Через 8 часов после приема внутрь терапевтической дозы неизмененный орлистат в плазме крови практически не определяется (концентрация — <5 нг/мл). Признаки кумуляции отсутствуют, что подтверждает минимальное всасывание препарата.

Распределение. *In vitro* орлистат более чем на 99% связывается с белками плазмы (в основном с липопротеинами и альбумином). В минимальных количествах орлистат может проникать в эритроциты.

Метаболизм. Орлистат метаболизируется, главным образом, в стенке кишечника с образованием фармакологически неактивных метаболитов: М1 (гидролизованное четырехчленное лактоновое кольцо) и М3 (М1 с отщепленным N-формиллейциновым остатком).

Выведение. Основным путем элиминации является выведение через кишечник — около 97% принятой дозы препарата, из них 83% — орлистат в неизмененном виде.

Кумулятивное выведение через почки всех веществ, структурно связанных с орлистатом, составляет менее 2% принятой дозы препарата. Время полной элиминации составляет 3–5 дней. Орлистат и метаболиты могут выводиться с желчью.

ПОКАЗАНИЯ. Продолжительное лечение пациентов при таких состояниях, как:

- ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²);
- избыточная масса тела (ИМТ ≥ 28 кг/м²), в т.ч. имеющие ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно низкокалорийной диетой.

Орсотен можно назначать в сочетании с гипогликемическими препаратами и/или умеренно низкокалорийной диетой пациентам с сахарным диабетом типа 2 с избыточной массой тела или ожирением.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к орлистату или любым другим компонентам препарата;
- синдром хронической мальабсорбции;
- холестаз;
- беременность;
- кормление грудью;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

По результатам доклинических исследований: тератогенность и эмбриотоксичность при приеме орлистата не наблюдались. Клинические данные относительно применения орлистата в период беременности отсутствуют, поэтому не следует назначать орлистат в это время.

Данные о применении в период лактации отсутствуют, поэтому орлистат не следует принимать в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, запивая водой, непосред-

ственно перед каждым основным приемом пищи, во время еды или не позднее чем через час после еды.

Рекомендуемая разовая доза орлистата составляет 1 капс. по 120 мг. Если прием пищи пропускают или пища не содержит жира, то прием орлистата можно пропустить.

Дозы орлистата свыше 120 мг 3 раза в день не усиливают его терапевтический эффект. Длительность терапии — не более 2 лет. Коррекция дозы не требуется для пациентов пожилого возраста или пациентов с нарушениями функции печени или почек.

Безопасность и эффективность применения орлистата в лечении детей в возрасте младше 18 лет не установлена.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Побочные реакции на орлистат в основном отмечались со стороны ЖКТ и были обусловлены повышенным количеством жира в кале. Обычно наблюдаемые побочные реакции слабо выражены и имеют преходящий характер. Появление этих явлений наблюдалось на начальном этапе лечения в течение первых 3 мес (но не более одного случая). При продолжительном применении орлистата количество случаев побочных явлений снижается.

Встречаются: метеоризм, сопровождающийся выделениями из прямой кишки, позывы на дефекацию, жирный/масляный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, жидкий стул, мягкий стул, включения жира в кале (стеаторея), боль/чувство дискомфорта в области живота, учащение дефекации, боль/дискомфорт в прямой кишке, императивные позывы на дефекацию, недержание кала, поражение зубов и десен; гипогликемия у больных сахарным диабетом типа 2, головная боль, чувство тревоги, грипп, чувство усталости, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, дисменорея, редко: аллергические реакции (например зуд, сыпь,

крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия); очень редко — дивертикулит, желчно-каменная болезнь, гепатит (возможно в тяжелой степени), буллезная сыпь, повышение уровня печеночных трансаминаз и ЦФВ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. У пациентов, получающих варфарин или другие антикоагулянты и орлистат, может наблюдаться снижение уровня протромбина, повышение международного коэффициента нормализации (INR), что приводит к изменениям гемостатических параметров.

Взаимодействие с амитриптилином, бигуанидами, дигоксином, фибратами, флуоксетином, лозартаном, фенитоином, пероральными контрацептивами, фентермином, нифедипином GITS, нифедипином с замедленным высвобождением, сибутрамином, фуросемидом, каптоприлом, атенололом, глибенкламидом или этанолом не наблюдалось. Увеличивает биодоступность и гиполипидемический эффект правастатина, повышая его концентрацию в плазме на 30%. Снижение массы тела может улучшить обмен веществ у больных сахарным диабетом, вследствие чего необходимо уменьшить дозу пероральных гипогликемических средств. Лечение орлистатом потенциально может нарушить абсорбцию жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). Если рекомендован прием поливитаминов, то их следует принимать не ранее чем через 2 ч после приема орлистата или перед сном.

При одновременном приеме орлистата и циклоспорина отмечалось снижение уровня концентрации циклоспорина в плазме крови, поэтому рекомендуется чаще проводить определение уровня концентрации циклоспорина в плазме крови.

У пациентов, получающих амиодарон, следует более тщательно проводить клиническое наблюдение и мониторинг ЭКГ, т.к. описаны случаи

снижения уровня концентрации амиодарона в плазме крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Случаи передозировки не описаны. Прием однократной дозы орлистата 800 мг или многократных доз до 400 мг 3 раза в сутки в течение 15 дней не сопровождался значительными побочными реакциями. Помимо этого, доза 240 мг 3 раза в сутки, назначенная пациентам с ожирением в течение 6 мес, не вызвала значительного усиления побочных явлений. В случае передозировки орлистата рекомендуется наблюдать пациента в течение 24 ч.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Орлистат эффективен для продолжительного контроля массы тела (снижение массы тела, поддержание ее на соответствующем уровне и предотвращение повторного прибавления массы тела). Лечение орлистатом приводит к улучшению профиля факторов риска и заболеваний, сопутствующих ожирению (включая гиперхолестеринемию, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет типа 2) и уменьшению количества висцерального жира.

Снижение массы тела во время лечения орлистатом может сопровождаться улучшением компенсации углеводного обмена у пациентов с диабетом 2 типа, что может позволить снизить дозу гипогликемических препаратов. Для обеспечения адекватного питания пациентам рекомендуется принимать поливитаминовые препараты. Пациентам следует придерживаться рекомендаций относительно диеты. Они должны получать сбалансированное, умеренно низкокалорийное питание, содержащее не более 30% калорий в виде жиров. Суточное потребление жиров следует распределять на три основных приема пищи.

Вероятность развития побочных реакций со стороны ЖКТ может увеличиться, если орлистат принимают на фоне питания, богатого жирами (на-

пример 2000 ккал/сут, более 30% суточного потребления калорий поступают в виде жиров, что равняется приблизительно 67 г жира). Пациенты должны знать, что чем точнее они соблюдают диету (особенно относительно разрешенного количества жира), тем меньше вероятность развития побочных реакций. Диета с низким содержанием жиров уменьшает вероятность развития побочных реакций со стороны ЖКТ и помогает пациентам контролировать и регулировать потребление жира.

Если через 12 нед терапии не произошло снижения массы тела, как минимум, на 5%, прием орлистата следует прекратить.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 225,6 мг. По 7 или 21 капс. в контурной ячейковой упаковке; в картонной пачке 3, 6 или 12 упаковок (по 7 капс.) или 1, 2 или 4 упаковки (по 21 капс.).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

**ПАНКРАГЕН®
(PANCRAGEN®)**

ООО «ТД Пептид Био» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы 0,2 г. 1 капс.
пептидный комплекс
АКС-П (лизин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, триптофан) — Панкраген® 100 мкг
вспомогательные вещества:
МКЦ, сахар свекловичный, лактоза, крахмал, твин-80

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологически активная добавка к пище. Источник пептидов, обладающих тканеспецифическим действием на клетки поджелудочной железы.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. Улучшающее функционирование поджелудочной железы, гипогликемическое.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Результаты клинических исследований показали, что пептиды, входящие в состав Панкрагена®, способствуют нормализации углеводного обмена при повышенной толерантности к глюкозе и сахарном диабете типа 2.

Пептиды Панкрагена® способствуют улучшению синтеза пищеварительных ферментов клетками поджелудочной железы и нормализации процессов пищеварения (уменьшают вздутие, тяжесть в животе и другие симптомы внешнесекреторной недостаточности).

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. Панкраген® целесообразно использовать для профилактики негативного действия на поджелудочную железу различных токсических факторов, алкоголя и лекарственных препаратов.

Применение Панкрагена® повышает эффективность комплексного лечения различных заболеваний поджелудочной железы и сахарного диабета типа 2.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость компонентов;

II





- беременность;
- кормление грудью.

Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды. Взрослым — по 1–2 капс. 1–2 раза в день. Продолжительность приема — 1 мес. Целесообразно провести повторный курс через 4–6 мес.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы, 0,2 г. В блистере 10 или 20 шт.; в пачке картонной 3 блистера.

Пентоксифиллин* (Pentoxifylline*)

Синонимы

Трентал®: конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о. раствор./кишечн. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп») 587

Трентал® 400: табл. п.п.о. пролонг. (Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис групп») 587

Пиридоксин* + Тиамин* + Цианокобаламин* + [Лидокаин*]

Синонимы

Мильгамма®: р-р для в/м введ. (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) 387

Повидон-йод (Povidone-iod)

Синонимы

Бетадин®: р-р д/местн. и наружн. прим. (EGIS Pharmaceuticals PLC) 123



ПОЛЬКОРТОЛОН (POLCORTOLONE®)

Триамцинолон* 592

*Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne
Polfa S.A. (Польша)*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активное вещество:
триамцинолон 4 мг
вспомогательные вещества: картофельный крахмал; магния стеарат; лактоза

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской. На одной стороне таблетки выделено «О», на другой — $\frac{4}{mg}$.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Является синтетическим ГКС, фторированным

производным преднизолона, обладающим сильным противовоспалительным действием (действие 4 мг триамцинолона аналогично действию 4 мг метилпреднизолона, 5 мг преднизолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,6 мг бетаметазона, 20 мг гидрокортизона). Обладает слабым минералокортикоидным действием. Тормозит развитие симптомов воспаления. Тормозит накопление макрофагов, лейкоцитов и других клеток в зоне воспаления. Вызывает уменьшение проницаемости капилляров. Обладает иммунодепрессивным действием; ингибирует клеточные иммунологические реакции. Ингибирует секрецию АКТГ гипофизом, что приводит к уменьшению выработки кортикостероидов и андрогенов корой надпочечников.

Усиливает катаболизм белков, вызывает увеличение концентрации глюкозы в крови, влияет на липидный обмен, увеличивает концентрацию жирных кислот в сыворотке крови. При длительном лечении возможно перераспределение жировой ткани. Угнетает образование костной ткани, снижает концентрацию кальция в сыворотке крови, может вызывать подавление роста костей у детей и подростков и развитие остеопороза у больных всех возрастов.

ПОКАЗАНИЯ

- эндокринные заболевания: первичная и вторичная недостаточность коры надпочечников, врожденная гиперплазия надпочечников, подострый тиреоидит;
- тяжело протекающие аллергические заболевания, резистентные к другим методам терапии: контактный и атопический дерматит, сывороточная болезнь, реакции гиперчувствительности к ЛС, круглогодичный или сезонный аллергический ринит;
- заболевания опорно-двигательного аппарата: псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, острый и подострый бурсит, эпи-



кондилит, острый тендовагинит, посттравматический остеоартрит;

- ревматические заболевания: острая ревматическая лихорадка, ревматический миокардит, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит (при резистентности к другим методам лечения), ревматическая полимиалгия, болезнь Хортона;
- системные заболевания соединительной ткани: дерматомиозит, системная красная волчанка, мезартрит гранулематозный гигантоклеточный, системная склеродермия, узелковый полиартериит, рецидивирующий полихондрит;
- дерматологические заболевания: эксфолиативный дерматит, герпетический буллезный дерматит, тяжелый себорейный дерматит, тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), грибковый микоз, пузырчатка, тяжелый псориаз, тяжелая форма экземы, пемфигоид;
- гематологические заболевания: приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия, врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия, анемия вследствие гипо-

плазии костного мозга, вторичная тромбоцитопения у взрослых, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) у взрослых, гемолиз;

- заболевания печени: алкогольный гепатит с энцефалопатией, хронический активный гепатит;
- гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях;
- онкологические заболевания: лейкозы и лимфомы у взрослых, острые лейкозы у детей;
- неврологические заболевания: туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе блока (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией), рассеянный склероз в период обострения;
- заболевания глаз (тяжелые острые и хронические воспалительные процессы): тяжелый вялотекущий передний и задний увеит, неврит зрительного нерва, симпатическая офтальмия;
- заболевания органов дыхания: бронхиальная астма (тяжелая форма), бериллиоз, синдром Леффлера (не поддающийся терапии другими средствами), симптоматический саркоидоз, молниеносный или диссеминированный туберкулез легких (в комбинации с противотуберкулезной химиотерапией), аспирационный пневмонит;
- при пересадке органов и тканей для предупреждения и лечения реакции отторжения трансплантата (в комбинации с другими иммунодепрессивными препаратами).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- системные грибковые инфекции;
- гиперчувствительность к триамцинолону и другим компонентам препарата;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы).

С осторожностью: паразитарные и инфекционные заболеваниях вирус-

ной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным); простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный и подозреваемый), системный микоз, активный и латентный туберкулез; применение при тяжелых инфекционных заболеваниях, возможно только на фоне специфической терапии; поствакцинальный период (длительностью 8 нед до и 2 нед после вакцинации), лимфаденит после прививки БЦЖ; иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД, ВИЧ-инфекция); заболевания ЖКТ: эзофагит, гастрит, неспецифический язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника; заболевания сердечно-сосудистой системы: в т.ч. недавно перенесенный инфаркт миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого — разрыв сердечной мышцы), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия; эндокринные заболевания: сахарный диабет (в т.ч. нарушение толерантности к углеводам), тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь Иценко-Кушинга; тяжелая хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, нефроуролитиаз; гипоальбуминемия и состояния, предрасполагающие к ее возникновению; системный остеопороз, полиомиелит (за исключением формы бульварного энцефалита), *myasthenia gravis*; острый психоз; ожирение (III–IV степень); открыто- и закрытоугольная глаукома; беременность; период лактации.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Прием ГКС в период беременности допустим только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата во время кормления грудью, рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь, рекомендуется принимать 1 раз в сутки, утром (в соответствии с суточным ритмом секреции эндогенных ГКС); при необходимости возможен более частый прием. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, эффективности терапии и состояния пациента.

Взрослым и подросткам старше 14 лет — от 4 до 48 мг/сут в один или несколько приемов.

Детям — 0,1–0,5 мг/кг/сут в один или несколько приемов.

В случае пропуска приема дозы следует принять препарат как можно быстрее, но если приближается время следующего приема, пропущенную дозу не принимать. Не следует принимать двойную дозу.

Полькортолон следует применять в минимально эффективных дозах. При необходимости дозу препарата следует уменьшать постепенно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота развития и выраженность побочных эффектов зависят от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения.

При кратковременном применении триамцинолона, как и других ГКС, побочные эффекты наблюдаются редко. При применении триамцинолона в течение длительного времени возможно развитие следующих побочных эффектов.

Со стороны эндокринной системы: вторичная надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарная недостаточ-

ность (особенно во время стрессовых ситуаций, таких как болезнь, травма, хирургическая операция), синдром Иценко-Кушинга (лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, аменорея, миастения, стрии), задержка полового развития и подавление роста у детей, нарушения менструального цикла, снижение толерантности к углеводам, манифестация латентного сахарного диабета и повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах у больных с сахарным диабетом, гирсутизм.

Со стороны пищеварительной системы: стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки с возможным прободением и кровотечением, панкреатит, метеоризм, эрозивный эзофагит, нарушение пищеварения, тошнота, рвота, повышенный или пониженный аппетит, икота; в редких случаях — повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны ССС: аритмии, брадикардия (вплоть до остановки сердца), развитие (у предрасположенных пациентов) или усиление выраженности хронической сердечной недостаточности, изменения со стороны ЭКГ, характерные для гипокалиемии, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, тромбозы; у больных с острым и подострым инфарктом миокарда — распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Со стороны нервной системы: делирий, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, паранойя, повышение ВЧД с синдромом застойного соска зрительного нерва (псевдоопухоль мозга — чаще у детей, обычно после слишком быстрого уменьшения дозы, симптомами — головная боль, ухудшение остроты зрения или двоение в глазах), вертиго, псевдоопухоль

мозжечка, судороги, головокружение, головная боль, нервность или беспокойство, нарушения сна.

Со стороны органов чувств: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва, глаукома, экзофтальм, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз, трофические изменения роговицы.

Со стороны обмена веществ: отрицательный азотистый баланс в результате катаболизма белка, гипергликемия, глюкозурия, повышенное выведение Ca^{2+} , гипокальциемия, повышение массы тела, повышенное потоотделение, задержка натрия и жидкости в организме (периферические отеки), гипернатриемия, гипокалиемический синдром (гипокалиемия, аритмия, миалгия или спазм мышц, необычная слабость и утомляемость).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), остеопороз (очень редко — патологические переломы костей, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости, патологические переломы длинных трубчатых костей), разрыв сухожилий мышц, мышечная слабость, стероидная миопатия, снижение мышечной массы (атрофия).

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: стероидные угри, стрии, замедленное заживление ран, истончение кожи, петехии, экхимозы, гематомы, склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, анафилактический шок.

Прочие: развитие и обострение инфекций (появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация), лейкоцитурия, синдром отмены.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Сердечные гликозиды:* повышение риска нарушений сердечного ритма и токсичности гликозидов, связанной с гипокалиемией.

Барбитураты, противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин), рифампицин, глутетимид — ускоряют метаболизм ГКС (путем индукции микросомальных ферментов), ослабляют их действие.

Антигистаминные препараты ослабляют действие триамцинолона.

Амфотерицин В, ингибиторы карбоангидразы: гипокалиемия, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, недостаточность кровообращения.

Парацетамол: гипернатриемия, периферические отеки, увеличение выведения кальция, риск гипокальциемии и остеопороза. Повышение риска гепатотоксичности парацетамола.

Анаболические стероиды, андрогены: повышение риска развития периферических отеков, угрей; применять осторожно, особенно при болезнях печени и сердца.

Пероральные противозачаточные препараты, содержащие эстрогены: увеличение концентрации глобулинов, связывающих ГКС в сыворотке крови, замедление метаболизма, увеличение $T_{1/2}$, усиление действия триамцинолона.

Холиноблокирующие препараты (в основном атропин) — увеличение внутриглазного давления.

Антикоагулянты (производные кумарина, индандион, гепарин), стрептокиназа, урокиназа: снижение, а у некоторых больных повышение эффективности; доза должна быть определена на основании ПВ; повышение риска образования язвы и кровотечения из ЖКТ.

Трициклические антидепрессанты могут усиливать психические нарушения, связанные с приемом триамцинолона. Не следует назначать их для лечения данных нарушений.

Пероральные гипогликемические препараты, инсулин: ослабление гипогликемического действия, увеличение концентрации глюкозы в крови; возможна коррекция дозы противодиабетических препаратов.

Антитиреоидные препараты, гормоны щитовидной железы — изменение функции щитовидной железы (возможна коррекция дозы этих препаратов или прекращение их приема).

Мочегонные препараты: ослабление действия диуретиков (калийсберегающих), гипокалиемия.

Слабительные средства: ослабление действия, гипокалиемия.

Эфедрин может ускорять метаболизм ГКС (возможна коррекция дозы триамцинолона).

Иммунодепрессивные препараты: повышение риска развития инфекции, лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний.

Изониазид: снижение концентрации изониазида в плазме крови, в основном у лиц с быстрым ацетилированием (возможно изменение дозы).

Мексилетин: ускорение метаболизма мексилетина и снижение его концентрации в сыворотке крови.

Препараты, блокирующие нервно-мышечную проводимость (деполяризующие миорелаксанты): гипокалиемия, связанная с применением триамцинолона, может усиливать блокаду синапсов, приводя к увеличению продолжительности нервно-мышечной блокады.

НПВС (в т.ч. ацетилсалициловая кислота), алкоголь: ослабление действия, повышение риска развития язвы и кровотечения из ЖКТ.

Препараты и пища, содержащие натрий: периферические отеки, артериальная гипертензия (может быть необходимо ограничение в диете натрия и приема лекарственных препаратов с высоким содержанием натрия; но иногда применение ГКС требует дополнительного введения натрия).

Вакцины, содержащие живые вирусы: в период применения иммунодепрессивных доз ГКС возможна репликация вирусов (развитие вирусных заболеваний) и снижение выработки антител (одновременное применение не рекомендуется).

Другие вакцины: повышение риска неврологических осложнений и снижение выработки антител.

Фолиевая кислота: повышение потребности в этом препарате.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* артериальная гипертензия и периферические отеки, явления нежелательных побочных эффектов, описанных выше.

Лечение: следует постепенно отменить прием препарата или уменьшить дозу, а также провести симптоматическую терапию.

Риск передозировки усиливается при длительном применении триамцинолона, особенно в больших дозах. Практически отсутствует угроза острого отравления.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. При приеме Полькортолона следует точно соблюдать указания врача.

В случае возникновения стрессовых ситуаций больным, принимающим препарат, рекомендовано парентеральное введение ГКС.

Внезапное прекращение лечения может вызвать развитие недостаточности коры надпочечников, поэтому дозу препарата следует уменьшать постепенно.

Полькортолон может маскировать симптомы инфекции, снижать устойчивость к инфекции и способность к ее локализации. Длительное применение Полькортолона увеличивает риск развития вторичных грибковых или вирусных инфекций.

Длительное применение Полькортолона может вызвать развитие катаракты, глаукомы с возможным поражением зрительных нервов.

Больных, принимающих Полькортолон, не следует вакцинировать живыми вирусными вакцинами. Введение инактивированной вирусной или бактериальной вакцины может не вызывать ожидаемого увеличения количества антител. Кроме того, у больных, принимающих ГКС, существует повышенный риск развития неврологических осложнений во время вакцинации.

При внезапной отмене Полькортолона, особенно после длительного приема, возможно развитие т.н. синдрома отмены, проявляющегося анорексией, повышением температуры тела, мышечными и суставными болями, общей слабостью. Эти симптомы могут появиться даже в случае, когда не отмечено недостаточности коры надпочечников.

У больных с гипотиреозом или циррозом печени действие триамцинолона усиливается.

Во время применения Полькортолона могут появиться психические расстройства, такие как эйфория, бессонница, резкие изменения настроения, изменения личности, тяжелая депрессия, симптомы психоза. Существовавшая ранее эмоциональная неустойчивость или психотические тенденции могут усилиться во время лечения.

При лечении больных с гипопаратиремией следует с осторожностью назначать одновременно Полькортолон и ацетилсалициловую кислоту.

При длительном лечении детей следует наблюдать за их ростом и развитием.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки 4 мг. По 25 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ПРОЛИА™ (PROLIA)

Деносумаб 226*

Amgen (США)



*р-р для п/к введ. 60 мг, шпр. 1 мл
[с устр. д/защит. игл.],
уп. контурн. яч. 1, пач. картон. 1*

Пролиа™

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для подкожного

введения. 1 мл
каждый предварительно заполненный шприц содержит
активное вещество:

деносумаб..... 60 мг

вспомогательные вещества: сорбитол (Е420) — 47 мг; уксусная кислота ледяная — 1 мг; полисорбат 20 — 0,1 мг; натрия гидроксид — до pH 5,0–5,5; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная жидкость, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободная от видимых включений.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Механизм действия

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высо-

кой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL — активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Фармакодинамические эффекты

Назначение деносумаба в дозе 60 мг приводило к быстрому уменьшению сывороточных концентраций маркера резорбции костной ткани — 1С-телопептида (CTX) — приблизительно на 70% в течение 6 ч после подкожного введения и приблизительно на 85% в течение последующих 3 дней. Уменьшение концентрации CTX оставалось стабильным в 6-месячном интервале между дозированием. Скорость снижения концентрации CTX в сыворотке крови частично уменьшалась при снижении концентрации деносумаба в сыворотке крови, что отражает обратимость влияния деносумаба на ремоделирование кости. Данные эффекты наблюдались на протяжении всего курса лечения. Соответственно физиологической взаимосвязи процессов образования и резорбции при ремоделировании костной ткани, наблюдалось уменьшение содержания маркеров образования кости (например костноспецифической ЩФ и сывороточного N-концевого пропептида коллагена I типа) с первого месяца после введения первой дозы деносумаба. Маркеры ремоделирования кости (маркеры образования кости и резорбции кости), как правило, достигали концентраций периода до начала лечения не позднее

чем через 9 мес после приема последней дозы препарата. После возобновления лечения деносумабом степень снижения концентраций CTX была сходна со степенью снижения концентрации CTX в начале курса лечения деносумабом.

Было показано, что перевод с лечения алендроновой кислотой (средняя продолжительность применения — 3 года) на деносумаб приводит к дополнительному снижению концентрации CTX в сыворотке по сравнению с группой женщин в постменопаузе с низкой костной массой, продолжавших лечение алендроновой кислотой. В то же время изменения содержания кальция в сыворотке были одинаковыми в обеих группах.

В экспериментальных исследованиях ингибирование RANK/RANKL одновременно со связыванием остеопроTEGERИНА с Fc-фрагментом (OPG-Fc) приводило к замедлению роста кости и нарушению прорезывания зубов. Поэтому лечение деносумабом может тормозить рост костей с открытыми зонами роста у детей и приводить к нарушениям прорезывания зубов.

Иммуногенность

Деносумаб — человеческое моноклональное антитело, поэтому, как и для других ЛС белковой природы, существует теоретический риск иммуногенности. Более чем 13000 пациентов были обследованы на предмет образования связывающих антител с использованием метода чувствительной электрохемилюминесценции в сочетании с иммунологическим анализом. Менее чем у 1% пациентов, принимавших деносумаб в течение 5 лет, определялись антитела (включая существовавшие ранее, транзиторные и растущие). Серопозитивные пациенты были далее обследованы на предмет образования нейтрализующих антител, используя хемилюминисцентный анализ в культуре клеток *in vitro*, нейтрализующих антител не обнаружено. Не было выявлено

изменений фармакокинетического профиля, токсического профиля или клинического ответа, обусловленных образованием антител.

Клиническая эффективность

Лечение остеопороза в постменопаузе

У женщин с постменопаузальным остеопорозом Пролиа™ увеличивает минеральную плотность кости, уменьшает частоту переломов шейки бедра, вертебральных и невертебральных переломов. Эффективность и безопасность деносумаба в лечении постменопаузального остеопороза была доказана в исследовании длительностью 3 года. Результаты исследования показывают, что деносумаб существенно, в сравнении с плацебо, снижает риск возникновения вертебральных и невертебральных переломов, переломов шейки бедра у женщин с остеопорозом в постменопаузе. В исследование было включено 7808 женщин, из которых у 23,6% отмечались часто встречающиеся переломы позвонков. Все три конечные точки эффективности в отношении переломов достигали статистически значимых значений, оцениваемых по предварительно заданной последовательной схеме тестирования.

Снижение риска возникновения новых вертебральных переломов при применении деносумаба в течение более чем 3 лет оставалось стабильным и значимым. Риск снижался независимо от 10-летней вероятности возникновения крупных остеопоротических переломов. На снижение риска также не влияли наличие часто встречающихся переломов позвонков в анамнезе, невертебральные переломы, возраст пациентов, минеральная плотность кости, уровень ремоделирования кости и предшествующая терапия по поводу остеопороза.

У женщин старше 75 лет в постменопаузе деносумаб уменьшал частоту возникновения новых вертебральных переломов, и, по данным *post hoc*

анализа, уменьшал частоту переломов шейки бедра.

Уменьшение частоты возникновения невертебральных переломов наблюдалось независимо от 10-летней вероятности возникновения крупных остеопоротических переломов. Деносумаб существенно, по сравнению с плацебо, увеличивал минеральную плотность кости во всех анатомических областях. Минеральную плотность кости определяли через 1, 2 и 3 года после начала терапии. Сходное влияние на минеральную плотность кости отмечено в поясничном отделе позвоночника независимо от возраста, расовой принадлежности, индекса массы тела (ИМТ), минеральной плотности кости и ремоделирования кости. Гистологические исследования подтвердили нормальную архитектуру кости и, как и ожидалось, снижение костного ремоделирования по сравнению с плацебо. Не отмечено патологических изменений, включая фиброз, остеомалицию и нарушение архитектуры костной ткани.

Клиническая эффективность при лечении потери костной массы, вызванной гормондепривационной терапией или терапией ингибиторами ароматазы
Лечение потери костной массы, вызванной депривацией андрогенов

Эффективность и безопасность деносумаба при лечении потери костной массы, ассоциированной со снижением концентрации андрогенов, были доказаны в 3-летнем исследовании, включавшем 1468 пациентов с нематастатическим раком предстательной железы. Существенное увеличение минеральной плотности кости определяли в поясничном отделе позвоночника, всей бедренной кости, шейке бедренной кости, вертеле бедренной кости спустя 1 мес после приема первой дозы. Увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника не зависело от возраста, расовой принадлежности, географического региона, ИМТ, начальных

значений минеральной плотности кости, ремоделирования кости; продолжительности проведения гормондепривационной терапии и наличия вертебрального перелома в анамнезе.

Деносумаб значительно уменьшал риск возникновения новых вертебральных переломов на протяжении 3 лет применения. Уменьшение риска наблюдалось через 1 год и через 2 года после начала терапии. Деносумаб также снижал риск возникновения более чем одного остеопоротического перелома любой локализации.

Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы

Эффективность и безопасность деносумаба в лечении потери костной массы, вызванной адъювантной терапией ингибитором ароматазы, оценивалась в 2-летнем исследовании, включавшем 252 пациентки с нематастатическим раком молочной железы. Деносумаб значительно увеличивал минеральную плотность кости во всех анатомических областях, по сравнению с плацебо, в течение 2 лет. Увеличение минеральной плотности кости наблюдалось в поясничном отделе позвоночника спустя месяц после приема первой дозы. Положительное влияние на минеральную плотность кости в люмбальном отделе позвоночника отмечали вне зависимости от возраста, продолжительности терапии ингибитором ароматазы, ИМТ, предшествующей химиотерапии, предшествующего использования селективного модулятора рецепторов эстрогена (СМРЭ) и времени, прошедшего от начала менопаузы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При *n*/к введении деносумаб характеризуется нелинейной фармакокинетикой, дозозависимой в широком диапазоне доз, и дозозависимым увеличением экспозиции для дозы в 60 мг (или 1 мг/кг) и выше.

Всасывание

После *p*/к введения деносумаба в дозе 60 мг биодоступность составила 61% и $C_{\max}$ — 6 мкг/мл (диапазон 1–17 мкг/мл), данные параметры наблюдались через 10 дней (диапазон 2–28 дней). После достижения $C_{\max}$ содержание препарата в сыворотке крови снижалось с $T_{1/2}$ 26 дней (диапазон 6–52 дня) и далее в течение 3 мес (диапазон 1,5–4,5 мес). У 53% пациентов деносумаб не обнаруживался в сыворотке крови после 6 мес от последнего введения препарата.

Распределение

Не наблюдалось изменений фармакокинетических параметров деносумаба, а также кумуляции за все время приема многократных доз препарата по 60 мг каждые 6 мес.

Метаболизм

Деносумаб состоит из аминокислот и углеводов, как обычный иммуноглобулин. На основании данных доклинических исследований, ожидается, что метаболизм деносумаба будет происходить по пути клиренса иммуноглобулинов, результатом которого будет распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

Выведение

На основании доклинических данных, выведение деносумаба будет происходить по пути выведения всех иммуноглобулинов, результатом которого будет распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет или старше). Возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику деносумаба, по данным фармакокинетического анализа в популяции пациентов от 28 до 87 лет.

Дети и подростки (до 18 лет). Фармакокинетика у детей не изучалась.

Расовая принадлежность. Фармакокинетика деносумаба не зависит от расовой принадлежности.

Пациенты с почечной недостаточностью. В исследовании данных 55 пациентов с различной степенью почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику деносуаба, поэтому не требуется коррекция режима дозирования деносуаба при хронической почечной недостаточности.

Хроническая печеночная недостаточность. Исследований влияния недостаточности функции печени на фармакокинетику деносуаба не проводилось.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение постменопаузального остеопороза;
- лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин, с раком предстательной железы, получающих гормондепривационную терапию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- гипокальциемия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Нет каких-либо данных по применению препарата во время беременности. Пролиа™ не рекомендуется для применения у беременных женщин.

В токсикологических исследованиях на низших приматах было показано, что в дозах, 100-кратно превышающих рекомендуемые для клинического применения, деносуаб не оказывал влияния на фертильность или развитие плода.

Эксперименты на мышах с выключенным геном показали, что отсутствие RANKL может приводить к нарушению развития лимфатических узлов у плода, а в постнатальном периоде может быть причиной нарушения прорезывания зубов и роста костей;

также возможно влияние на созревание молочной железы, что может приводить к ослаблению лактации.

Пациенткам, у которых беременность наступила во время лечения препаратом Пролиа™, следует зарегистрироваться в Программе наблюдения беременности компании Амджен. Пациенты или врачи, у которых они находятся под наблюдением, могут позвонить по телефону, указанному в конце настоящей инструкции для регистрации в Программе наблюдения. Неизвестно, выводится ли деносуаб в грудное молоко. Поскольку известно, что потенциально деносуаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Введение

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения — см. рекомендации по введению препарата, приведенные в конце настоящего раздела.

Доза

Рекомендуемая доза препарата Пролиа™ — одна п/к инъекция 60 мг каждые 6 мес. В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Применение у отдельных групп пациентов

Дети. Препарат Пролиа™ не рекомендован к применению в педиатрии, т.к. эффективность и безопасность данного препарата не изучались в этой возрастной группе.

Пациенты пожилого возраста. Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе, не требуется коррекция режима дозирования препарата (см. «Фармакокинетика», *Отдельные группы пациентов*).

Почечная недостаточность

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности

препарата в данной группе пациентов, не требуется коррекция режима дозирования препарата (см. «Фармакокинетика», *Отдельные группы пациентов*).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (С1 креатинина <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует большой риск развития гипокальциемии. Таким пациентам необходимо дополнительно принимать препараты кальция и витамин D. **Печеночная недостаточность.** Эффективность и безопасность не изучались.

Инструкция по использованию

Следует оценить раствор перед введением на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя использовать при помутнении или изменении цвета. Не встряхивать.

Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует согреть раствор до комнатной температуры (до 25 °C) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца. Шприц с остатками препарата выбросить. Подробные рекомендации по самостоятельному п/к введению препарата включены в данную инструкцию по медицинскому применению.

Любые количества неиспользованного препарата или неиспользованные материалы должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями.

Инструкции по введению препарата Пролиа™, предварительно заполненные шприцы с защитным устройством для иглы

В этом разделе приводится информация по правильному проведению инъекции предварительно заполненным шприцем (ПЗШ) с защитным устройством для иглы. Очень важно, чтобы перед тем, как вы приступите к самостоятельным инъекциям, лечащий врач, медицинская сестра подробно проинструктировали вас по

технике выполнения инъекции. Если у вас возникнут вопросы по технике выполнения инъекции, то обратитесь к лечащему врачу или медицинской сестре.



Перед началом инъекции

Внимательно прочитайте все инструкции перед использованием ПЗШ. Для уменьшения риска случайного укола каждый ПЗШ оснащен предохранителем — защитным устройством для иглы, которое автоматически активируется для закрывания иглы после завершения инъекции.

Не пытайтесь разбирать ПЗШ или активировать предохранитель перед инъекцией. Не используйте ПЗШ, если колпачок был удален или предохранитель иглы был активирован.

Как использовать предварительно заполненный шприц?

Ваш врач назначил вам препарат Пролиа™ ПЗШ для подкожных инъекций. Вы должны ввести все содержимое шприца однократно и повторить инъекцию через 6 мес, как назначено лечащим врачом.

Оборудование

Для самостоятельной инъекции вам потребуется:

1. Новый ПЗШ препарата Пролиа™;
2. Смоченные спиртом тампоны или сходные материалы.

Что вы должны сделать до самостоятельного введения Пролиа™ подкожно?

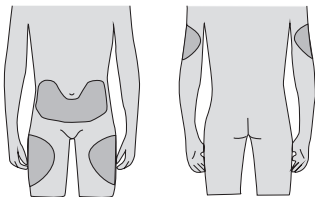
1. Достать шприц из холодильника. Не брать ПЗШ за поршень или защитный колпачок, это может повредить устройство.
2. Оставить ПЗШ при комнатной температуре для более комфортной инъекции. Не подогревать ПЗШ каким-либо другим способом (например в микроволновой печи либо в горячей воде). Не оставлять шприц под прямыми солнечными лучами.

3. Не встряхивать ПЗШ.
4. Не удалять колпачок ПЗШ до тех пор, пока вы не готовы к инъекции.
5. Проверить срок годности ПЗШ. Срок годности указан на упаковке как «ГОДЕН ДО: ММ.ГГГГ». Не использовать ПЗШ после последнего дня указанного месяца хранения.
6. Проверить внешний вид препарата Пролиа™. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым. Если раствор помутнел или окрашен иначе, препарат использовать нельзя.
7. Выбрать комфортное, хорошо освещенное место и чистую поверхность, где можно удобно расположить все необходимые материалы.
8. Тщательно вымыть руки.

Как правильно выбрать место для инъекции?

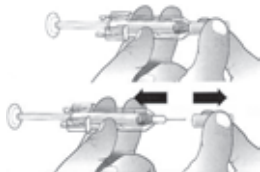
Лучше всего делать инъекции в верхнюю часть бедер и живота. Если инъекции вам делает кто-то другой, можно использовать тыльную поверхность рук.

Если область, куда вы собрались делать инъекцию, покраснела или опухла, следует выбрать другое место инъекции.



Как производить инъекцию?

1. Прозеинфицировать место инъекции с помощью смоченного в спирте тампона.
2. Во избежание изгиба иглы, аккуратно потянуть колпачок с иглы сразу без скручивания, как показано на рисунке. Не дотрагиваться до иглы и не нажимать на поршень.



3. Если внутри ПЗШ видны маленькие пузырьки воздуха, нет необходимости удалять их перед инъекцией. Введение раствора с пузырьками воздуха является безопасным.
4. Зажать кожу (не сдавливая) между большим и указательным пальцами. Ввести иглу, как показывал вам доктор или медицинская сестра.



5. Медленно и плавно надавить на поршень, одновременно придерживая кожную складку. Надавливать на поршень следует до тех пор, пока шприц не опустеет. Предохранитель иглы не сработает, пока шприц не опустеет.



6. Пока поршень нажат, удалите иглу из кожи и отпустите кожную складку.



Затем отпустите поршень и позволяйте шприцу подняться вверх до тех пор, пока вся игла не покроется предохранителем иглы.



7. Если предохранитель не активировался, возможно, что вы не выполнили инъекцию полностью. Позвоните лечащему врачу, если считаете, что вы не получили полную дозу.

Не надевать колпачок на иглу.

8. Если выступит кровь в месте инъекционного прокола, аккуратно стереть ее ватным тампоном или тканью. Не растирать место инъекции. При необходимости, можно заклеить место инъекции пластырем.

9. Использовать один ПЗШ только для одной инъекции. Не использовать оставшийся в шприце препарат.

Помните: при возникновении проблем обратитесь за помощью или советом к лечащему врачу или медицинской сестре.

Уничтожение использованных шприцов
Не надевать обратно колпачок на использованный шприц.

Хранить использованный шприц в недоступном для детей месте.

Использованный шприц должен быть утилизирован в соответствии с местными правилами. Спросите у

врача или провизора, как уничтожить препарат, если он больше не требуется. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Данные, полученные при контролируемом применении в клинических исследованиях.

Нежелательные реакции приводятся по классам систем органов в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определена следующим образом: очень часто — >1 из 10; часто — >1 из 100 и <1 из 10; нечасто — >1 из 1000 и <1 из 100; редко — >1 из 10000 и <1 из 1000; очень редко <1 из 10000.

В каждой группе систем органов и частоты сообщений нежелательные реакции приводятся по убыванию степени серьезности.

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Воспаление подкожной клетчатки
Со стороны метаболизма и электролитного обмена	Очень редко	Гипокальциемия ¹
Со стороны органов зрения	Часто	Катаракта ²
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Нечасто	Экзема ³
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Боль в конечностях
	Редко	Остеонекроз челюсти

¹ См. раздел «Особые указания».

² У мужчин, получающих андрогендепривационную терапию по поводу рака предстательной железы.

³ Включая дерматиты, аллергические дерматиты, атопический дерматит, контактный дерматит.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. В клинических исследованиях не отмечено случаев передозировки препарата.

В клинических исследованиях вводили дозы деносумаба до 180 мг каждые

4 нед (кумулятивная доза до 1080 мг в 6 мес).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролиа™.

Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется контроль концентрации кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии (см. «Побочные действия»).

У пациентов, получающих препарат Пролиа™, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. О таких реакциях чаще сообщалось для группы деносумаба (0,4%), чем группы плацебо (0,1%) (см. «Побочные действия»). При этом общая частота возникновения кожных инфекций сравнима в группах деносумаба и плацебо. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

У пациентов с распространенным раком, получавших 120 мг деносумаба каждые 4 нед, сообщалось о развитии случаев остеонекроза челюсти. Имеются отдельные сообщения о развитии остеонекроза челюсти при дозе 60 мг каждые 6 мес (см. «Побочные действия»).

Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и обращению с техникой. Исследований влияния на способность к вождению автотранспортных средств и управлению механизмами не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для подкожного введения, 60 мг/мл.* В одноразовом предварительно заполненном шприце (ПЗШ) 1 мл из стекла I гидротического класса с иглой 27G из нержавеющей стали, эластомерным колпачком и эластомерным плунжером, ламинированным фторполимером (с защитным устройством для иглы или без него). Маркированный шприц помещают в пачку картонную. ПЗШ может быть дополнительно помещен в контурную ячейковую упаковку с термоэтикеткой. Каждую контурную ячейковую упаковку помещают в пачку картонную.

Пачка картонная снабжена отрывной карточкой-напоминанием с двумя напоминающими наклейками.

Пролиа™ представляет собой стерильный продукт и не содержит консервантов.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

Рамиприл* (Ramipril*)

 *Синонимы*

Дилапрел®: капс. (ВЕРТЕКС) 267

Хартил®: табл. (EGIS

Pharmaceuticals PLC) 606

РЕДУКСИН® (REDUKSIN)

Сибутрамин* + [Целлюлоза микрокристаллическая] 573

ООО «Промо-Мед» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы желатиновые

твердые 1 капс.

активные вещества:

сIBUTРАМИНА гидрохлорида моногидрат

..... 10 мг
15 мг

целлюлоза микрокристаллическая

..... 158,5 мг
153,5 мг

вспомогательные вещества: кальция стеарат

желатиновая твердая капсула для дозировки 10 мг: краситель титана диоксид; краситель азарубин; краситель патентованный синий; желатин

для дозировки 15 мг: краситель титана диоксид; краситель патентованный синий; желатин

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Капсулы, 10 мг: голубого цвета, №2.

Капсулы, 15 мг: синего цвета, №2.

Содержимое капсул — порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Редуксин® — комбинированный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами.

Сибутрамин является пролекарством и проявляет свое действие *in vivo* за счет метаболитов (первичных и вторичных аминов), ингибирующих обратный захват моноаминов (серотонин, норадреналин и дофамин). Увеличение содержания в синапсах нейротрансмиттеров повышает активность центральных 5НТ-серотониновых и адренергических рецепторов, что способствует увеличению чувства насыщения и снижению потребности в пище, а также увеличению термопродукции. Опосредованно активируя бета₃-адренорецепторы, сибутрамин воздействует на бурю жировую ткань. Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в плазме крови ЛПВП и понижением количества триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП и мочевой кислоты. Сибутрамин и его метаболиты не влияют на высвобождение моноаминов, не ингибируют МАО; обладают низким сродством к большому числу нейромедиаторных рецепторов, включая серотониновые (5-НТ₁, 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{2С}), адренергические (бета₁-, бета₂-, бета₃-, альфа₁-, альфа₂-), дофаминовые (D₁, D₂), мускариновые, гистаминовые (H₁),

бензодиазепиновые и глутаматные (NMDA) рецепторы.

Целлюлоза микрокристаллическая является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием. Связывает и выводит из организма различные микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, токсины экзогенной и эндогенной природы, аллергены, ксенобиотики, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ и метаболитов, ответственных за развитие эндогенного токсикоза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ не менее чем на 77%. При первичном прохождении через печень подвергается биотрансформации под влиянием изофермента CYP3A4 с образованием двух активных метаболитов — монодесметил-сибутрамин (M1) и дидесметил-сибутрамин (M2). После приема разовой дозы 15 мг C_{max} в плазме крови M1 составляет 4 нг/мл (3,2–4,8 нг/мл), M2–6,4 нг/мл (5,6–7,2 нг/мл). C_{max} достигается через 1,2 ч (сибутрамин), 3–4 ч (M1 и M2). Одно-



капс. 10 мг, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 3

Редуксин®



временный прием пищи снижает $C_{\max}$ метаболитов на 30% и увеличивает время ее достижения на 3 ч, не изменяя AUC. Быстро распределяется по тканям. Связь с белками составляет 97% (сIBUTРАМИН) и 94% (M1 и M2). C_{ss} активных метаболитов в плазме крови достигается в течение 4 дней после начала применения и примерно в 2 раза превышает концентрацию в плазме крови после приема разовой дозы. $T_{1/2}$ сIBUTРАМИНА — 1,1 ч, M1 — 14 ч, M2 — 16 ч. Активные метаболиты подвергаются гидроксилированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся преимущественно почками.

Имеющиеся в настоящее время ограниченные данные не указывают на существование клинически значимых различий в фармакокинетике у мужчин и женщин.

Фармакокинетика у пожилых здоровых лиц (средний возраст — 70 лет) аналогична таковой у молодых.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не оказывает действие на AUC активных метаболитов M1 и M2, кроме метаболи-

та M2 у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.

Печеночная недостаточность

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью после однократного приема сIBUTРАМИНА AUC активных метаболитов M1 и M2 на 24% выше, чем у здоровых лиц.

ПОКАЗАНИЯ. Редуксин® показан для снижения массы тела при следующих состояниях:

- алиментарное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более;
- алиментарное ожирение с ИМТ 27 кг/м^2 и более в сочетании с сахарным диабетом типа 2 и дислипидемией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- установленная повышенная чувствительность к сIBUTРАМИНУ или другим компонентам препарата;
- наличие органических причин ожирения (например гипотиреоз);
- серьезные нарушения питания (нервная анорексия или нервная булимия);
- психические заболевания;
- синдром Жили де ля Туретта (генерализованные тики);
- одновременный прием ингибиторов MAO (например фентермин, фенфлурамин, дексфенфлурамин, этиламфетамин, эфедрин) или их применение в течение 2 нед до приема препарата Редуксин® и 2 нед после окончания его приема; других препаратов, действующих на ЦНС, ингибирующих обратный захват серотонина (например антидепрессанты), нейролептиков, снотворных препаратов, содержащих триптофан, а также других препаратов центрального действия для снижения массы тела или для лечения психических расстройств;
- сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда (ИМ), стенокар-

дия); хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзионные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения);

- неконтролируемая артериальная гипертензия (АД выше 145/90 мм рт. ст. — см. также «Особые указания»);
- тиреотоксикоз;
- тяжелые нарушения функции печени и/или почек;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- феохромоцитома;
- закрытоугольная глаукома;
- установленная фармакологическая, наркотическая или алкогольная зависимость;
- беременность;
- период кормления грудью;
- возраст до 18 лет и старше 65 лет.

С осторожностью: аритмия в анамнезе, хроническая недостаточность кровообращения, заболевания коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардия); глаукома, кроме закрытоугольной глаукомы, холелитиаз, артериальная гипертензия (контролируемая и в анамнезе), неврологические нарушения, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе), эпилепсия, нарушение функции печени и/или почек легкой и средней степени тяжести, моторные и вербальные тики в анамнезе, склонность к кровотечению, нарушению свертываемости крови, прием препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Поскольку до настоящего времени не имеется достаточно большого количества исследований в отношении безопасности воздействия сибут-



рамина на плод, данный препарат противопоказан в период беременности.

Женщины, находящиеся в репродуктивном возрасте, во время приема препарата Редуксин® должны пользоваться контрацептивными средствами.

Противопоказано принимать Редуксин® во время грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. **Внутрь**, 1 раз в сутки, утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (стакан воды). Препарат можно принимать как натощак, так и сочетать с приемом пищи.

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от переносимости и клинической эффективности. Рекомендуемая начальная доза — 10 мг, при плохой переносимости возможен прием 5 мг. Если в течение 4 нед от начала лечения достигнуто снижение массы тела менее 2 кг, то доза увеличивается до 15 мг/сут.

Лечение препаратом Редуксин® не должно продолжаться более 3 мес у больных, которые недостаточно хорошо реагируют на терапию, т.е. которым в течение 3 мес лечения не удастся достигнуть снижения массы тела на

5% от исходного показателя. Лечение не следует продолжать, если при дальнейшей терапии после достигнутого снижения массы тела, масса тела пациента увеличивается на 3 кг и более. Длительность лечения не должна превышать 1 года, поскольку в отношении более продолжительного периода приема сибутрамина данные об эффективности и безопасности отсутствуют.

Лечение препаратом Редуксин® должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Чаще всего побочные эффекты возникают в начале лечения (в первые 4 нед). Их выраженность и частота с течением времени ослабевают. Побочные эффекты носят в целом нежелательный и обратимый характер. Побочные эффекты, в зависимости от воздействия на органы и системы органов, представлены в следующем порядке: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, но $< 10\%$).

Со стороны ЦНС: очень часто — сухость во рту и бессонница; часто — го-

ловная боль, головокружение, беспокойство, парестезии, а также изменение вкуса.

Со стороны CCC: часто — тахикардия, ощущение сердцебиения, повышение АД, вазодилатация.

Наблюдается умеренный подъем АД в покое на 1–3 мм рт. ст. и умеренное увеличение пульса на 3–7 уд./мин. В отдельных случаях не исключаются более выраженные повышения АД и ЧСС. Клинически значимые изменения АД и пульса регистрируются преимущественно в начале лечения (в первые 4–8 нед).

Применение препарата Редуксин® у пациентов с повышенным АД: см. «Противопоказания» и «Особые указания».

Со стороны системы органов пищеварения: очень часто — потеря аппетита и запор, часто — тошнота и обострение геморроя. При склонности к запорам в первые дни необходим контроль за эвакуаторной функцией кишечника. При возникновении запора прием прекращают и принимают слабительное.

Со стороны кожных покровов: часто — повышенное потоотделение. В единичных случаях при лечении сибутрамином описаны следующие нежелательные клинически значимые явления: дисменорея, отеки, гриппоподобный синдром, зуд кожи, боль в спине, боль в животе, парадоксальное повышение аппетита, жажда, ринит, депрессия, сонливость, эмоциональная лабильность, тревожность, раздражительность, нервозность, острый интерстициальный нефрит, кровотечения, пурпура Шенлейн-Геноха (кровোизлияния в кожу), судороги, тромбоцитопения, транзиторное повышение активности печеночных ферментов в крови. В ходе постмаркетинговых исследований были описаны дополнительные побочные реакции, перечисленные ниже, по системам органов:

Со стороны CCC: мерцательная аритмия.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (от уме-



капс. 10 мг, уп. контурн. яч. 10,
нач. картон. 6
Редуксин®

ренных высыпаний на коже и крапивницы до ангионевротического отека (отека Квинке) и анафилаксии).

Психические расстройства: психоз, состояния суицидально направленного мышления, суицид и мания. При возникновении подобных состояний препарат необходимо отменить.

Со стороны нервной системы: судороги, кратковременные нарушения памяти.

Со стороны органа зрения: затуманивание зрения (пелена перед глазами).

Со стороны системы органов пищеварения: диарея, рвота.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: алопеция.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи.

Со стороны репродуктивной системы: нарушения эякуляции/оргазма, импотенция, нарушение менструального цикла, маточные кровотечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Ингибиторы микросомального окисления, в т.ч. ингибиторы изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазол, эритромицин, циклоспорин), повышают в плазме концентрации метаболитов сибутрамина с повышением ЧСС и клинически несущественным увеличением интервала QT.

Рифампицин, антибиотики группы макролидов, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон могут ускорять метаболизм сибутрамина. Одновременное применение нескольких препаратов, повышающих содержание серотонина в плазме крови, может привести к развитию серьезного взаимодействия. В редких случаях при одновременном применении препарата Редуксин® с СИОЗС (препараты для лечения депрессии), некоторыми препаратами для лечения мигрени (суматриптан, дигидроэрготамин), сильнодействующими анальгетиками (пентазоцин, петидин, фентанил) или противокашлевыми препаратами (декстроме-



капс. 15 мг, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 3

Редуксин®

торфан) может развиваться т.н. серотониновый синдром.

Сибутрамин не влияет на действие пероральных контрацептивных средств. При одновременном приеме сибутрамина и алкоголя не было отмечено усиление негативного действия алкоголя. Однако алкоголь абсолютно не сочетается с рекомендуемыми при приеме сибутрамина диетическими мероприятиями.

При одновременном применении с сибутрамином других препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов, увеличивается риск развития кровотечений.

Лекарственное взаимодействие при одновременном применении сибутрамина с препаратами, повышающими АД и ЧСС, в настоящее время недостаточно полно изучено. Эта группа препаратов включает деконгестанты, противокашлевые, противогрибковые и противоаллергические препараты, в состав которых входят эфедрин или псевдоэфедрин. Поэтому в случаях одновременного приема этих препаратов с сибутрамином следует соблюдать осторожность. Совместное применение сибутрамина с



капс. 15 мг, уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 6

Редуксин®

препаратами для снижения массы тела, действующими на ЦНС, или препаратами для лечения психических расстройств, противопоказано.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* имеются крайне ограниченные данные по поводу передозировки сибутрамина. Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные реакции, связанные с передозировкой: тахикардия, повышение АД, головная боль, головокружение. Пациенту следует известить своего лечащего врача в случае предполагаемой передозировки. При передозировке возможно усиление выраженности побочных эффектов.

Лечение: какого-либо специального лечения и специфических антидотов не существует. Необходимо выполнять общие мероприятия: обеспечить свободное дыхание, наблюдать за состоянием ССС, а также при необходимости осуществлять поддерживающую симптоматическую терапию. Своевременное применение активированного угля, а также промывание желудка может уменьшить поступление сибутрамина в организм. Пациентам с повышенном АД и тахикар-

дией — назначение бета-адреноблокаторов. Эффективность форсированного диуреза или гемодиализа не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Редуксин® следует применять только в тех случаях, когда все немедикаментозные мероприятия по снижению массы тела малоэффективны — если снижение массы тела в течение 3 мес составило менее 5 кг.

Лечение препаратом Редуксин® должно осуществляться в рамках комплексной терапии по снижению массы тела под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения.

Комплексная терапия включает в себя как изменение диеты и образа жизни, так и увеличение физической активности.

Важным компонентом терапии является создание предпосылок к стойкому изменению пищевого поведения и образа жизни, которые необходимы для сохранения достигнутого снижения массы тела и после отмены медикаментозной терапии. Пациентам необходимо в рамках терапии препаратом Редуксин® изменить свой жизненный уклад и привычки таким образом, чтобы после завершения лечения обеспечить сохранение достигнутого уменьшения массы тела.

Пациенты должны четко представлять себе, что несоблюдение этих требований приведет к повторному увеличению массы тела и повторным обращениям к лечащему врачу.

У пациентов, принимающих Редуксин®, необходимо измерять уровень АД и ЧСС. В первые 3 мес лечения эти параметры следует контролировать каждые 2 нед, а затем — ежемесячно. Если во время двух визитов подряд выявляется увеличение ЧСС в покое ≥ 10 уд./мин или сАД/дАД ≥ 10 мм рт. ст., необходимо прекратить лечение. Пациентам с артериальной гипертензией, у которых на фоне гипотензивной терапии уровень

АД выше 145/90 мм рт. ст., этот контроль должен проводиться особенно тщательно и, при необходимости, через более короткие интервалы. Пациентам, у которых АД дважды при повторном измерении превышало уровень 145/90 мм рт. ст., лечение препаратом Редуксин® должно быть отменено (см. «Побочные действия»).

У пациентов с синдромом апноэ во сне необходимо особенно тщательно контролировать АД.

Особого внимания требует одновременное назначение препаратов, увеличивающих интервал QT. К этим препаратам относятся блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов (астемизол, терфенадин); антиаритмические препараты, увеличивающие интервал QT (амиодарон, хинидин, флекаинид, мексилетин, пропафенон, соталол); стимулятор моторики ЖКТ цизаприд; пимозид, сертиндол и трициклические антидепрессанты. Это касается и состояний, способных приводить к увеличению интервала QT (гипокалиемия и гипомagnesия — см. «Взаимодействие»).

Интервал между приемом ингибиторов МАО (в т.ч. фуразолидон, прокарбазин, селегиллин) и препарата Редуксин® должен составлять не менее 2 нед. Хотя не установлена связь между приемом препарата Редуксин® и развитием первичной легочной гипертензии, однако учитывая общеизвестный риск для препаратов данной группы, при регулярном медицинском контроле необходимо особое внимание обращать на такие симптомы, как прогрессирующее диспноэ (нарушение дыхания), боль в грудной клетке и отеки ног.

При пропуске дозы препарата Редуксин® не следует принимать в следующий прием двойную дозу препарата, рекомендовано продолжать дальнейший прием препарата по предписанной схеме.

Длительность приема препарата Редуксин® не должна превышать 1 года.

При совместном приеме сибутрамина и других ингибиторов обратного захвата серотонина существует повышенный риск развития кровотечений. У пациентов, предрасположенных к кровотечениям, а также принимающих препараты, влияющие на гемостаз или функцию тромбоцитов, сибутрамин следует применять с осторожностью.

Хотя клинические данные о привыкании к сибутрамину отсутствуют, следует выяснить, не было ли в анамнезе пациента случаев лекарственной зависимости, и обратить внимание на возможные признаки злоупотребления лекарственными препаратами.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Прием препарата Редуксин® может ограничить способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. В период применения препарата Редуксин® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. При производстве на ООО «ОЗОН»

Капсулы желатиновые твердые. По 7, 10, 14 или 15 капс. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 7, 10, 14, 15, 28, 30 или 60 капс. в контейнерах полимерных с крышками. 1 контейнер или 1, 2, 3, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку картонную.

При производстве на ФГУП «Московский эндокринный завод»

Капсулы желатиновые твердые. По 7, 10, 14 или 15 капс. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. 1, 2, 3, 4 или 6 контурных

ячейковых упаковок помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.

По рецепту.

РЕЗОКЛАСТИН ФС

Золедроновая кислота* 288

ЗАО «Ф-Синтез» (Россия)



конц. для р-ра д/инф. 0,8 мг/мл,
фл. темн. стекл. 5 или 6,25 мл,
уп. контурн. пластик. (поддоны) 1,
пач. картон. 1

Резокластин ФС

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мл

активное вещество:

золедроновой кислоты
моногидрат. 0,85 мг
(соответствует золедроновой
кислоте безводной — 0,80 мг)

вспомогательные вещества:

D-маннитол 44,0 мг
натрия цитрата дигидрат 5,5 мг
(соответствует натрия цитрату
безводному — 4,8 мг)

вода для инъекций до 1,0 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная жидкость.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Препарат Резокластин ФС относится к новому классу высокоэффективных бисфосфонатов, обладающих избирательным действием на костную ткань. Золедроновая кислота подавляет активность остеокластов, не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Избирательное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота кроме ингибирующего действия на резорбцию кости обладает прямыми противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность при костных метастазах. *In vitro* установлено, что золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз клеток, оказывает непосредственное противоопухолевое действие на клетки миеломы и рака молочной железы, уменьшает риск их метастазирования. Ингибирование остеокластной резорбции костной ткани приводит к снижению роста опухолевых клеток; отмечается антиангиогенная и противоболевая активность. Золедроновая кислота подавляет также пролиферацию клеток эндотелия человека. При гиперкальциемии, вызванной опухолью, снижает концентрацию кальция в сыворотке крови.

При применении золедроновой кислоты у больных с постменопаузным остеопорозом (значения Т-критерия минеральной плотности костной ткани шейки бедра менее -2,5) отмечалось статистически достоверное снижение риска вертебральных переломов, а также уменьшение риска развития одного или более новых (вторичных) переломов позвонков.

При лечении золедроновой кислотой у пациентов с костной болезнью Пед-

жета отмечались статистически достоверный, быстрый и длительный терапевтический ответ, а также нормализация уровня костного обмена и концентрации ИФ в плазме крови.

Препарат также высокоэффективен у пациентов, получавших ранее лечение пероральными бисфосфонатами. Установлено, что у большинства больных при применении золедроновой кислоты терапевтический ответ сохраняется на протяжении всего периода лечения (около 2 лет).

У пациентов с постменопаузным остеопорозом и костной болезнью Педжета золедроновая кислота не влияет на качественное состояние нормальной кости, не нарушает процессов костного ремоделирования и минерализации и способствует сохранению нормальной трабекулярной архитектуры кости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы.

После начала инфузии концентрация в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая C_{max} в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10% после 4 ч и на менее чем 1% от C_{max} через 24 ч с дальнейшим длительным периодом низких концентраций, не превышающих 0,1% от C_{max} , до повторной инфузии на 28-й день.

Связывание с белками плазмы — 56%. Плазменный клиренс не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Не подвергается метаболизму. От 20 до 50% выводится почками в неизменном виде в 3 этапа: 1 и 2 фазы — быстрое выведение препарата из системного кровотока с $T_{1/2}$ — 0,24 и 1,87 ч соответственно; и длительная 3 фаза с $T_{1/2}$ — 146 ч.

Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 23–55 % введенной

дозы. Остальное количество препарата связывается с костной тканью, после чего происходит медленное обратное высвобождение в системный кровоток и выведение почками; кишечником выводится менее 3% золедроновой кислоты. Увеличение длительности инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на АУС. Почечный клиренс золедроновой кислоты значительно коррелирует с С_к креатинина и составляет 42–108% от С_к креатинина, составляющего в среднем 55–113%. У пациентов с тяжелой (С_к креатинина ≤ 20 мл/мин) и умеренной (С_к креатинина 20–50 мл/мин) почечной недостаточностью клиренс золедроновой кислоты составляет 37 и 72% соответственно от значений клиренса препарата у пациентов с С_к креатинина > 84 мл/мин.

ПОКАЗАНИЯ

- гиперкальциемия (концентрация скорректированного по альбумину сывороточного кальция — ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л), индуцированная злокачественными опухолями;
- метастатическое поражение костей при злокачественных солидных опухолях и миеломная болезнь (для снижения риска патологических переломов; компрессии спинного мозга; гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии);
- постменопаузная форма первичного остеопороза;
- сенильная форма первичного остеопороза;
- вторичный остеопороз;
- костная болезнь Педжета.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;

P

- выраженная почечная недостаточность (С1 креатинина — ≤ 30 мл/мин);
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью следует применять при таких состояниях, как:

- нарушение функции почек;
- выраженная печеночная недостаточность (нет данных по применению);
- бронхиальная астма (при наличии у пациентов гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, капельно, в течение не менее 15 мин.

При гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями (концентрация кальция с коррекцией по уровню альбумина ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л), рекомендуемая доза препарата Резокластин ФС составляет 4 мг, однократно. Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента.

При метастатическом поражении костей при злокачественных солидных опухолях и миеломной болезни рекомендуемая доза препарата составляет 4 мг каждые 3–4 нед. Дополнительно рекомендуется назначать внутрь кальций в дозе 500 мг/сут и витамин D в дозе 400 МЕ/сут.

При постменопаузной и сенильной форме первичного остеопороза с целью увеличения минеральной плотности костной ткани, предотвращения переломов тел позвонков и других костей скелета, рекомендуемая доза препарата составляет 5 мг, 1 раз в год.

При вторичном остеопорозе рекомендуемая доза препарата Резокластин ФС составляет 5 мг 1 раз в год. Если поступление в организм кальция и витамина D с пищей недостаточно, следует дополнительно назначить препараты кальция и витамина D. Длитель-

ность применения препарата определяется врачом индивидуально в зависимости от состояния пациента.

Для лечения костной болезни Педжета рекомендуется однократное в/в введение препарата в дозе 5 мг. В связи с тем, что костная болезнь Педжета характеризуется высоким уровнем костного обмена, всем пациентам с этим заболеванием рекомендуется принимать суточную норму кальция и витамина D в течение первых 10 дней после введения золедроновой кислоты.

Повторное лечение золедроновой кислотой костной болезни Педжета. После первого введения препарата наблюдается длительный период ремиссии. В настоящее время специальных данных по проведению повторного лечения костной болезни Педжета не имеется. Однако возможность повторного введения препарата может быть рассмотрена в случае обнаружения у больных рецидива заболевания на основании следующих критериев: отсутствие нормализации активности ЩФ сыворотки крови, повышение ее активности в динамике, а также наличия клинических признаков костной болезни Педжета, обнаруживаемых при медицинском обследовании спустя 12 мес после введения первой дозы золедроновой кислоты.

Пациенты с нарушением функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями. Решение о лечении золедроновой кислотой пациентов с выраженными нарушениями функции почек следует принимать только после тщательной оценки соотношения риск/польза. При концентрации креатинина в сыворотке крови < 400 мкмоль/л или $< 4,5$ мг/дл, коррекции режима дозирования не требуется.

Метастатическое поражение костей при злокачественных солидных опухолях и миеломная болезнь. Доза золедроновой кислоты у пациентов с нарушением функции почек зависит от

исходного уровня С1 креатинина, рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault. При тяжелых нарушениях функции почек (С1 креатинина <30 мл/мин) применять золедроновую кислоту не рекомендуется. Рекомендуемые дозы при легких или умеренных нарушениях функции почек (значения С1 креатинина — 30–60 мл/мин) приведены ниже.

Таблица

**Рекомендуемые дозы
золедроновой кислоты в
зависимости от значения С1
креатинина**

Исходное значение С1 креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты, мг
50–60	3,5
40–49	3,3
30–39	3,0

Концентрацию сывороточного креатинина следует определять перед введением каждой дозы препарата. При выявлении нарушений функции почек очередное введение золедроновой кислоты следует отложить. Нарушения функции почек определяются по следующим параметрам:

- для пациентов с нормальными исходными значениями креатинина (<1,4 мг/дл) — повышение содержания креатинина в сыворотке крови на 0,5 мг/дл;

- для пациентов с отклонениями исходного уровня креатинина (>1,4 мг/дл) — повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на 1 мг/дл.

Терапию золедроновой кислотой возобновляют только после того, как концентрация креатинина достигнет значений, превышающих исходную величину не более чем на 10%, в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

Инструкция по приготовлению раствора

Раствор готовят в асептических условиях. Перед введением препарат раз-

водят (содержимое 1 флакона — 4 мг/5 мл или 5 мг/6,25 мл, в зависимости от рекомендуемой дозы) в 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальций (0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы).

Приготовленный раствор Резокластин ФС желательно использовать непосредственно после приготовления. Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С не более 24 ч. Перед введением раствор следует выдержать в помещении до достижения им комнатной температуры. Приготовленный раствор золедроновой кислоты необходимо вводить с использованием отдельной системы для в/в инфузий.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные реакции перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения. Критерии частоты: очень часто — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$, <1/10; иногда — $\geq 1/1000$, <1/100; редко — $\geq 1/10000$, <1/1000; очень редко — <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны органов кроветворения: часто — анемия, иногда — тромбоцитопения, лейкопения; редко — панцитопения.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль; иногда — головокружение, чувство тревоги, парестезии, тремор, нарушения вкусовых ощущений, гипестезия, гиперестезия, расстройства сна; редко — спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто — конъюнктивит; иногда — нечеткость зрения; очень редко — увеит, эписклерит.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, рвота, анорексия; иногда — диарея, запор, абдоминальные боли, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы: иногда — одышка, кашель.

Р

Со стороны кожи и кожных придатков: иногда — зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную), повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — боли в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли; иногда — мышечные судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда — выраженное повышение или снижение АД; редко — брадикардия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — нарушения функции почек; иногда — острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия.

Со стороны иммунной системы: иногда — реакции повышенной чувствительности; редко — ангионевротический отек.

Местные реакции: боль, раздражение, отечность, образование инфильтрата в месте введения препарата.

Нарушения лабораторных показателей: очень часто — гипофосфатемия; часто — повышение сывороточных концентраций креатинина и мочевины, гипокальциемия; иногда — гипомagnesия, гипокалиемия; редко — гиперкалиемия, гипернатриемия.

Прочие: часто — гриппоподобный синдром (включающий общее недомогание, озноб, болезненное состояние, жар), лихорадка, иногда — астения, периферические отеки; боль в грудной клетке, увеличение массы тела.

При лечении пациентов бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, иногда отмечались случаи развития остеонекроза челюсти (обычно после экстракции зуба или другого стоматологического вмешательства). В очень редких случаях снижение АД на фоне терапии золедроновой кислотой приводило к обмороку или циркуляторному коллапсу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В качестве растворителей нельзя использовать растворы, содержащие кальций или

любые двухвалентные катионы, в частности раствор Рингера лактата.

При одновременном применении с противоопухолевыми лекарственными средствами, диуретиками, антибиотиками, анальгетиками клинически значимых взаимодействий не отмечено.

Бисфосфонаты и аминокгликозиды оказывают однонаправленное влияние на концентрацию кальция в сыворотке крови, поэтому при их одновременном назначении повышается риск развития гипокальциемии и гипомagnesии.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием.

У пациентов с множественной миеломой возможно повышение риска развития нарушений функции почек при в/в введении бисфосфонатов в комбинации с талидомидом.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при случайной передозировке препарата пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

Лечение: показано проведение инфузии кальция глюконата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Перед инфузией следует исключить наличие дегидратации у пациента. При необходимости рекомендуется введение физиологического раствора перед, во время или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

При решении вопроса о применении Резокластина ФС у больных с гиперкальциемией, обусловленной злока-

чественной опухолью, на фоне нарушения функции почек, необходимо оценить состояние больного и сделать вывод о соотношении потенциальной пользы и возможного риска лечения. После введения препарата необходим постоянный контроль за концентрацией кальция, магния, фосфора и креатинина в сыворотке крови.

На фоне терапии золедроновой кислотой следует тщательно следить за функцией почек. К факторам риска возникновения нарушения функции почек относятся дегидратация, предшествующая почечная недостаточность, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных средств, и слишком быстрое введение препарата. Следует иметь в виду, что при назначении других бисфосфонатов пациентам с бронхиальной астмой, гиперчувствительным к ацетилсалициловой кислоте, отмечались случаи бронхоспазма, однако при применении золедроновой кислоты такие случаи пока не зарегистрированы.

У онкологических больных, на фоне лечения бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, описаны случаи развития остеонекроза челюсти, в связи с чем до начала лечения необходимо предусмотреть стоматологическое обследование и в случае наличия факторов риска (анемии, коагулопатии, инфекции, плохой гигиены или заболеваний полости рта, сопутствующей химио- или лучевой терапии, лечении кортикостероидами) провести соответствующие профилактические процедуры. На фоне лечения золедроновой кислотой больным с факторами риска, по возможности, следует избегать стоматологических оперативных вмешательств. Для снижения частоты нежелательных реакций после проведения инфузии Резокластина ФС, пациентам необходимо назначить парацетамол

или ибупрофен сразу после введения препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Во флаконах темного стекла по 5 мл (содержит 4 мг золедроновой кислоты) или 6,25 мг (содержит 5 мг золедроновой кислоты); в пачках картонных 1 флакон.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Ренаглинид* (Repaglinide*)

 *Синонимы*

НовоНорм®: табл. (Novo

Nordisk) 447

РЕПЛАГАЛ (REPLAGAL)

*Агалсидаза альфа** 53

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
(Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мл

активное вещество:

агалсидаза альфа 1 мг

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат; полисорбат 20; натрия хлорид; натрия гидроксид; вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный бесцветный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Болезнь Фабри относится к группе X-сцепленных рецессивных лизосомных болезней накопления, развивающихся в результате недостаточности лизосомной альфа-галактозидазы А. Агалсидаза альфа катализирует гидролиз гликофинголипидов (в т.ч. глобот-

P

риаосилцерамида, который так же обозначается как Gb3), отщепляя терминальные остатки галактозы от молекулы. Дефицит фермента приводит к нарушению обмена гликосфинголипидов, которые накапливаются в стенках сосудов и тканях многих органов, вызывая нарушение их структуры и функции. Заместительная терапия агалсидазой альфа приводит к уменьшению накопления Gb3 во многих клетках, в т.ч. эндотелиальных и паренхиматозных.

Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека. Профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента, позволяет агалсидазе альфа специфически связываться с маннозо-6-фосфатными рецепторами на поверхности клеток-мишеней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетические параметры существенно не отличаются у мужчин и женщин. $T_{1/2}$ агалсидазы альфа из кровотока мужчин после однократного в/в введения в дозе 0,2 мг/кг составил (108 ± 17) мин, у женщин — (89 ± 28) мин, V_d — примерно 17% от массы тела пациен-

тов обоего пола. Учитывая схожесть фармакокинетических свойств агалсидазы альфа у больных обоего пола, распределение в основных тканях и органах также сопоставимо у мужчин и женщин. У детей (в возрасте 7–18 лет) Реплагал, введенный в дозе 0,2 мг/кг, выводится из кровотока быстрее, чем у взрослых пациентов. Среднее значение клиренса Реплагала у детей в возрасте 7–11 лет, у подростков в возрасте 12–18 лет и взрослых больных составило 4,2, 3,1 и 2,3 мл/мин/кг соответственно. Спустя 6 мес применения Реплагала фармакокинетические параметры изменились — значительно повысился клиренс. Эти изменения связаны с выработкой антител к агалсидазе альфа, определяемых в низком титре. Клинической значимости для безопасности и эффективности Реплагала это не имело.

$T_{1/2}$ препарата из тканей превышает 24 ч, и примерно 10% от введенной дозы поглощается печенью.

Агалсидаза альфа метаболизируется посредством пептидного гидролиза, поэтому маловероятно, что данное ЛС будет взаимодействовать с другими препаратами.

Почечная элиминация незначительная, следовательно нарушенная функция почек не влияет на фармакокинетические параметры препарата.

Нарушенная функция печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику агалсидазы альфа, принимая во внимание особенности ее метаболизма (пептидный гидролиз).

ПОКАЗАНИЯ. Длительная ферментозаместительная терапия пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (дефицит альфа-галактозидазы А).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному компоненту или любому из вспомогательных веществ;
- детский возраст до 7 лет (отсутствие клинических данных).



конц. для р-ра д/инф. 1 мг/мл,
фл. 3,5 мл, пач. картон. 1
Реплагал

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Ограниченный опыт применения Реплагала у беременных женщин свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния препарата на мать и новорожденного ребенка. Исследования на животных также подтверждают отсутствие прямого или косвенного повреждающего воздействия Реплагала на организм самки в период беременности или развитие эмбриона/плода.

Данных о поступлении агалсидазы альфа в грудное молоко нет, поэтому рекомендуется воздерживаться от грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в.

Введение Реплагала необходимо проводить под контролем врача, который имеет опыт лечения пациентов с болезнью Фабри или другими наследственными нарушениями метаболизма. Реплагал следует вводить в/в в течение 40 мин в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 нед. Следует рассчитать необходимую дозу и количество флаконов Реплагала.

Развести необходимый объем Реплагала в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Необходимо обеспечить стерильные условия при подготовке растворов, т.к. Реплагал не содержит консервантов или бактериостатических веществ. После разведения раствор необходимо осторожно перемешать, не встряхивая.

Раствор для инфузии следует вводить через систему для в/в введения (инфузионная помпа) со встроенным фильтром в течение 40 мин. Так как препарат не содержит консервантов, рекомендуется начать его вливание не позднее 3 ч после разведения.

Пациенты в возрасте 65 лет и старше. Не проводились клинические исследования Реплагала у пациентов в возрасте старше 65 лет. Таким образом, безопасность и эффективность

препарата для данной категории больных еще не определена.

Пациенты с нарушенной функцией печени. Не проводились клинические исследования Реплагала с участием пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушенной функцией почек. Не требуется корректировать дозу Реплагала у пациентов с почечной недостаточностью. При нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) почечный ответ на ферментозаместительную терапию может быть ограниченным. Не рекомендуется корректировать дозу препарата для пациентов, находящихся на диализе или после трансплантации почки.

Дети. Не проводились клинические исследования Реплагала у пациентов в возрасте 0–6 лет, поэтому безопасность и эффективность препарата для данной категории больных еще не определена. Результаты клинических исследований Реплагала у детей в возрасте 7–18 лет, которым препарат назначали в дозе 0,2 мг/кг в течение 6 мес, не выявили неожиданных нежелательных реакций и позволяют в настоящее время рекомендовать указанный в инструкции режим терапии для этой возрастной категории пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее частыми нежелательными эффектами при применении Реплагала были реакции, связанные с введением препарата. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными по своей выраженности.

Система органов	Нежелательная лекарственная реакция
Обмен веществ	Часто - периферический отек
Нервная система	Очень часто — головная боль Часто — головокружение, извращение вкуса, нейропатическая боль, тремор, гиперсомния, гипестезия, парестезия Нечасто - паросмия

Р

Система органов	Нежелательная лекарственная реакция
Органы зрения	Часто — повышенное слезотечение
Органы слуха и вестибулярный аппарат	Часто — шум в ушах, усиление шума в ушах
Сердечно-сосудистая система	Очень часто — приливы крови к коже лица Часто — тахикардия, повышение АД, сердцебиение
Органы дыхания	Часто — кашель, охриплость голоса, боль в горле, одышка, назофарингит, фарингит, ринорея, повышение секреции в ротоглотке
Желудочно-кишечный тракт	Очень часто — тошнота Часто — диарея, рвота, боль/дискомфорт в животе
Кожа и подкожная клетчатка	Часто — угри, эритема, сыпь, зуд, сетчатое ливедо Нечасто — ангионевротический отек, крапивница
Костно-мышечная система	Часто — чувство дискомфорта в мышцах и костях, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, артралгия, припухлость суставов Нечасто — ощущение тяжести
Общие реакции и реакции в месте введения препарата	Очень часто — озноб, лихорадка, боль и дискомфорт, слабость, усиление слабости Часто — ощущение жара, ощущение холода, астения, боль в груди, чувство тяжести в груди, гриппоподобный синдром, сыпь в месте инъекции, недомогание, периферические отеки
Прочие	Часто — снижение роговичного рефлекса Нечасто — уменьшение насыщения тканей кислородом

Очень часто — >1/10; часто — >1/100, но <1/10; нечасто — >1/1000, но <1/100.

У пациентов с почечной недостаточностью последней стадии частота и спектр нежелательных лекарственных реакций были такими же, как в общей популяции больных.

Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные у детей и подростков, не различались с таковыми у взрослых пациентов. Однако реак-

ции, связанные с введением препарата, и усиление болевых ощущений развивались у детей более часто. Наиболее часто у детей наблюдались реакции легкого течения, связанные с инфузией, в виде озноба, лихорадки, приливов, головной боли, тошноты и одышки.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не следует вводить Реплагал одновременно с хлорохином, амиодароном или гентамицином, т.к. эти ЛС ингибируют внутриклеточную активность альфа-галактозидазы.

Принимая во внимание ферментную природу альфа-галактозидазы, ее взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются в организме через систему цитохрома P450, маловероятно. В ходе клинических исследований большинство пациентов получали препараты для лечения нейропатической боли (карбамазепин, фенитоин и габапентин), при этом не было отмечено признаков лекарственного взаимодействия с Реплагалом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Не сообщалось о случаях передозировки Реплагала.

СОСЫЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ. Запрещается использовать концентрат во флаконах, если он изменил цвет или в нем обнаружены посторонние включения. Запрещается вводить Реплагал совместно с другими ЛС через одну и ту же систему для в/в введения.

Неиспользованный препарат или его остатки следует уничтожить в соответствии с принятыми требованиями.

Идиосинкразические реакции, связанные с введением препарата

Наиболее частые симптомы этих реакций — озноб, головная боль, тошнота, лихорадка, приливы крови к коже лица и утомляемость. Инфузионные реакции тяжелого течения отмечаются редко и проявляются в виде лихорадки, озноба, тахикардии, тошноты/рвоты, крапивницы, ангионевротического отека. Обычно такие реакции развиваются в первые 2–4 мес

после начала терапии Реплагалом. Со временем их частота и выраженность уменьшаются. При развитии слабых или умеренных острых инфузионных реакций необходимо немедленно приостановить введение препарата, оказать больному медицинскую помощь, и затем, по возможности, возобновить введение препарата. Легкие и кратковременные реакции не требуют лекарственной терапии и отмены лечения Реплагалом. Кроме того, для предотвращения развития этих реакций за 1–24 ч до введения Реплагала возможно назначение внутрь или в/в антигистаминных или ГКС препаратов в клинически оправданных случаях.

Аллергические реакции

При в/в введении Реплагала возможно развитие аллергических реакций, в т.ч. тяжелых. В подобных случаях необходимо немедленно прекратить введение Реплагала и начать симптоматическую терапию.

Выработка антител класса IgG

На фоне терапии Реплагалом у больных могут вырабатываться антитела класса IgG к белку агалсидазе альфа. Примерно у 24% пациентов-мужчин спустя 3–12 мес после начала лечения Реплагалом был обнаружен низкий титр антител класса IgG. Через 12–54 мес терапии Реплагалом у 17% больных по-прежнему обнаруживались антитела, в то время как у 7% пациентов отмечались признаки развития иммунологической толерантности, что подтверждалось исчезновением антител класса IgG с течением времени. У остальных 76% пациентов антитела не были обнаружены.

Пациенты с нарушением функции почек
Распространенное поражение почек может ограничить их ответ на ферментозаместительную терапию, возможно, в связи с необратимыми изменениями. В таких случаях, ухудшение почечной функции является ожидаемым естественным прогрессированием болезни.

ФОРМА ВЫПУСКА. Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл. По 3,5 мл препарата во флаконе из бесцветного стекла типа 1 (Ph Eur, USP) вместимостью 5 мл, укупоренном бутылкаучуковой пробкой, покрытой фтористой смолой и уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой. По 1, 4 или 10 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

РЕТИНАЛАМИН® (RETINALAMIN)

ГЕРОФАРМ (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и парабубльбарного введения 1 фл.

активные вещества:

ретиаламин (комплекс полипептидных фракций сетчатки глаз) 5 мг
глицин 17 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

ПОКАЗАНИЯ

- компенсированная первичная открытоугольная глаукома;
- диабетическая ретинопатия;
- центральная дистрофия сетчатки воспалительного и травматического генеза;
- центральная дистрофия сетчатки;
- центральная и периферическая тапеторетинальная абнотрофия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- возраст до 18 лет — при компенсированной первичной открытоугольной глаукоме,

Р

- диабетической ретинопатии (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности);
- возраст до 1 года — при центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абнотрофии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат противопоказан при беременности (нет данных по эффективности и безопасности). При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Взрослым

При диабетической ретинопатии, центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абнотрофии — парабубарно или в/м по 5–10 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 5–10 дней; при необходимости повторяют через 3–6 мес.

При компенсированной первичной открытоугольной глаукоме — парабубарно или в/м по 5 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 10 дней; при необходимости повторяют через 3–6 мес.

Препарат растворяют в 1–2 мл воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида или 0,5 % раствора прокаина (новокаина), направляя иглу к стенке флакона во избежание пенообразования.

Детям в возрасте 1–5 лет

При центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абнотрофии — парабубарно или в/м по 2,5 мг 1 раз в сутки.

Детям в возрасте 6–18 лет

При центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абнот-

рофии — парабубарно или в/м по 2,5–5 мг 1 раз в сутки. Курс лечения — 10 дней; при необходимости повторяют через 3–6 мес.

Препарат растворяют в 1–2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, направляя иглу к стенке флакона во избежание пенообразования.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Сведений о побочных эффектах не поступало. Возможны аллергические реакции в случае индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Данные по взаимодействию препарата отсутствуют.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Данные по передозировке препарата отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и парабубарного введения. Во флаконах по 5 мг; в пачке картонной 10 флаконов.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

РИНСУЛИН® НПХ (RINSULIN NPH)

*Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]** 289

ГЕРОФАРМ (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Суспензия для подкожного введения 1 мл

активное вещество:

инсулин человеческий
генно-инженерный 100 МЕ

вспомогательные вещества: про-
тамина сульфат; метакрезол; фе-
нол кристаллический; глицерол;
натрия фосфат двузамещенный
дигидрат; вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Суспензия белого цвета. При стоянии взвесь оседает. Жидкость над осадком прозрачная, бесцветная или почти бесцветная. Оса-

док легко ресуспендируется при легком встряхивании.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Ринсулин НПХ является человеческим инсулином, полученным с применением технологии рекомбинантной ДНК.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Инсулин средней продолжительности действия. Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназы, пируваткиназы, гликогенсинтетазы и др.). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением поглощения и усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью и др.

Продолжительность действия препарата инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например от дозы, способа и места введения), в связи с чем профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям как у различных людей, так и у одного и того же человека. В среднем, после п/к введения, Ринсулин НПХ начинает действовать через 1,5 ч, максимальный эффект развивается в промежутке между 4 и 12 ч, продолжительность действия — до 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависит от места введения (живот, бедро, ягодицы), дозы (объема вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате и др. Распределяется по тканям неравномерно; не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Разрушается инсулиназой в основном в печени и почках. Выводится почками (30–80%).

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет типа 1;
- сахарный диабет типа 2: стадия резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания;
- гестационный сахарный диабет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипогликемия;
- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину или любому из компонентов препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к. Доза препарата определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, на основании уровня глюкозы в крови. В среднем суточная доза препарата колеблется от 0,5 до 1 МЕ/кг (зависит от индивидуальных особенностей пациента и уровня глюкозы крови).

Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной. Препарат обычно вводится п/к в бедро. Инъекции можно делать также в переднюю брюшную стенку, ягодицу или область дельтовидной мышцы плеча.

Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофий. При подкожном введении инсулина необходимо проявлять осторожность, чтобы при инъекции не попасть в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место введения.

Ринсулин НПХ может вводиться как отдельно, так и в комбинации с инсулином короткого действия (Ринсулин Р).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. *Обусловленные влиянием на углеводный обмен:* гипогликемические состояния (бледность кожных покровов, усиление потоотделения, сердцебиение, тремор, чувство голода, возбуждение, парестезии в области рта, слабость, головная

боль, головокружение, снижение остроты зрения). Выраженная гипогликемия может привести к развитию гипогликемической комы.

Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, отек Квинке, крайне редко — анафилактический шок.

Местные реакции: гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции, при длительном применении — липодистрофия в месте инъекции.

Прочие: отеки, преходящие снижения остроты зрения (обычно в начале терапии).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеется ряд ЛС, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромкриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебедазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют глюкагон, соматостатин, эстрогены, пероральные контрацептивы, ГКС, йодсодержащие тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, петлевые диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, эпинефрин, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, БКК, diaзоксид, морфин, фенитоин, никотин. Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА.

Нельзя использовать препарат, если после взбалтывания суспензия не становится белой и равномерно мутной.

Техника инъекции при применении инсулина во флаконах

Если пациент использует только один тип инсулина

1. Прозеинфицировать резиновую мембрану на флаконе.
2. Набрать в шприц воздух в количестве, соответствующем нужной дозе инсулина. Ввести воздух во флакон с инсулином.
3. Перевернуть флакон со шприцем вверх дном и набрать нужную дозу инсулина в шприц. Вынуть иглу из флакона и удалить воздух из шприца. Проверить правильность набора дозы инсулина.
4. Сразу же сделать инъекцию.

Если пациенту необходимо смешать два типа инсулина

1. Прозеинфицировать резиновые мембраны на флаконах.
 2. Непосредственно перед набором покатаь флакон с инсулином длительного действия («мутным») между ладонями до тех пор, пока инсулин не станет равномерно белым и мутным.
 3. Набрать в шприц воздух в количестве, соответствующем дозе «мутного» инсулина. Ввести воздух во флакон с «мутным» инсулином и вынуть иглу из флакона.
 4. Набрать в шприц воздух в количестве, соответствующем дозе инсулина короткого действия («прозрачного»).
- Ввести воздух во флакон с «прозрачным» инсулином. Перевернуть флакон со шприцем вверх дном и набрать нужную дозу «прозрачного» инсулина. Вынуть иглу и удалить из шприца воздух. Проверить правильность набранной дозы.

5. Ввести иглу во флакон с «мутным» инсулином, перевернуть флакон со шприцем вверх дном и набрать нужную дозу инсулина. Удалить из шприца воздух и проверить правильность набранной дозы. Сразу же сделать инъекцию набранной смеси инсулина.

6. Всегда набирать инсулины в одной и той же последовательности, описанной выше.

Процедура инъекции

Необходимо продезинфицировать участок кожи, куда будет введен инсулин.

Двумя пальцами взять складку кожи, ввести иглу в основание складки под углом около 45° и ввести под кожу инсулин.

После инъекции игла должна оставаться под кожей как минимум 6 с, для того чтобы убедиться, что инсулин введен полностью.

Если после удаления иглы на месте укола выступает кровь, слегка прижать место укола тампоном, смоченным дезинфицирующим раствором.

Необходимо менять места инъекций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно развитие гипогликемии.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В тяжелых случаях при потере пациентом сознания в/в вводят 40% раствор декстрозы (глюкозы); в/м, п/к, в/в — глюкагон. После восстановления сознания пациенту рекомендуют принять пищу, богатую углеводами, для предотвращения повторного развития гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Нельзя использовать препарат, если после взбалтывания суспензия не становится белой и равномерно мутной.

На фоне терапии инсулином необходим постоянный контроль уровня глюкозы в крови. Причинами гипогликемии помимо передозировки инсулина могут быть: замена препарата, пропуск приема пищи, рвота, диарея, увеличение физической активности, заболевания, снижающие потребность в инсулине (нарушения функции печени и почек, гипофункция коры надпочечников, гипопаратиреоз или

щитовидной железы), смена места инъекции, а также взаимодействие с другими ЛС.

Неправильное дозирование или перерывы во введении инсулина, особенно у больных сахарным диабетом типа 1, могут привести к гипергликемии. Обычно первые симптомы гипергликемии развиваются постепенно, на протяжении нескольких часов или дней. Они включают появление жажды, учащение мочеиспускания, тошноту, рвоту, головокружение, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потерю аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Если не проводить лечение, гипергликемия при сахарном диабете типа 1 может привести к развитию опасного для жизни диабетического кетоацидоза.

Дозу инсулина необходимо корректировать при нарушении функции щитовидной железы, болезни Аддисона, гипопитуитаризме, нарушениях функции печени и почек и сахарном диабете у лиц старше 65 лет.

Коррекция дозы инсулина может также потребоваться, если пациент увеличивает интенсивность физической активности или изменяет привычную диету.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекции и состояния, сопровождающиеся лихорадкой, увеличивают потребность в инсулине.

Переход с одного вида инсулина на другой следует проводить под контролем уровня глюкозы в крови.

Препарат понижает толерантность к алкоголю.

В связи с первичным назначением инсулина, сменой его вида или при наличии значительных физических или психических стрессов, возможно снижение способности к вождению автомобиля или к управлению различными механизмами, а также занятиям другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. Суспензия для подкожного введения 100 МЕ/мл. Во флаконах нейтрального стекла или импортных флаконах по 10 мл, укупоренных импортными резиновыми пробками и обкатанных алюминиевыми колпачками. В пачке картонной 1 флакон. Пачки с флаконами по 10 шт. формируют в блоки.

В картриджах по 3 мл, в каждый картридж вложен шарик с полированной поверхностью. По 5 картриджей в контурной ячейковой упаковке. 1 кантурная ячейковая упаковка помещена в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

РИНСУЛИН® Р (RINSULIN R)

*Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]** 289

ГЕРОФАРМ (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Раствор для инъекций 1 мл
активное вещество:

инсулин человеческий
генно-инженерный 100 МЕ

вспомогательные вещества: метакрезол; глицерол; вода для инъекций

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Бесцветная прозрачная жидкость.

ХАРАКТЕРИСТИКА. Ринсулин Р является человеческим инсулином, полученным с применением технологии рекомбинантной ДНК.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Инсулин короткого действия.

Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназы, пиру-

ваткиназы, гликогенсинтетазы и др.). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением поглощения и усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью и др. Продолжительность действия препаратов инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например от дозы, способа и места введения), в связи с чем профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям как у различных людей, так и у одного и того же человека.

В среднем после п/к введения препарат начинает действовать через 30 мин, максимальный эффект развивается между 1 и 3 ч, продолжительность действия — 8 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависит от способа введения (п/к, в/м), места введения (живот, бедро, ягодицы), дозы (объема вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате и др. Распределяется по тканям неравномерно; не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Разрушается инсулиназой в основном в печени и почках. $T_{1/2}$ — несколько минут. Выводится почками (30–80%).

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет типа 1;
- сахарный диабет типа 2: стадия резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания;
- гестационный сахарный диабет;
- неотложные состояния у больных сахарным диабетом, сопровождающиеся декомпенсацией углеводного обмена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипогликемия;
- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину или любому из компонентов препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

П/к, в/м и в/в. Доза и путь введения препарата определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае на основании уровня глюкозы в крови.

В среднем суточная доза препарата колеблется от 0,5 до 1 МЕ/кг (зависит от индивидуальных особенностей пациента и уровня глюкозы крови).

Препарат вводится за 30 мин до приема пищи или легкой закуски, содержащей углеводы.

Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной.

При монотерапии препаратом кратность введения составляет 3 раза в сутки (при необходимости — 5–6 раз в сутки). При суточной дозе, превышающей 0,6 МЕ/кг, необходимо вводить в виде 2-х и более инъекций в различные области тела.

Препарат обычно вводится п/к в переднюю брюшную стенку. Инъекции можно делать также в бедро, ягодицу или область дельтовидной мышцы плеча. Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофий. При подкожном введении инсулина необходимо проявлять осторожность, чтобы при инъекции не попасть в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место введения.

В/м и в/в препарат можно вводить только под контролем врача.

Ринсулин Р — инсулин короткого действия и обычно используется в комбинации с инсулином средней продолжительности действия (Ринсулин НПХ).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Обусловленные влиянием на углеводный обмен: гипогликемические состояния (блед-

ность кожных покровов, усиление потоотделения, сердцебиение, тремор, чувство голода, возбуждение, парестезии в области рта, слабость, головная боль, головокружение, снижение остроты зрения). Выраженная гипогликемия может привести к развитию гипогликемической комы.

Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, отек Квинке, крайне редко — анафилактический шок.

Местные реакции: гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции, при длительном применении — липодистрофия в месте инъекции.

Прочие: отеки, преходящие снижения остроты зрения (обычно в начале терапии).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Имеется ряд ЛС, которые влияют на потребность в инсулине. Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теofilлин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют глюкагон, соматостатин, эстрогены, пероральные контрацептивы, ГКС, йодсодержащие тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, петлевые диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, эпинефрин, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, БКК, diaзоксид, морфин, фенитоин, никотин. Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА.

Нельзя использовать препарат, если в растворе появился осадок.

Техника инъекции при применении инсулина во флаконах

Если пациент использует только один тип инсулина

1. Прозеинфицировать резиновую мембрану на флаконе.
2. Набрать в шприц воздух в количестве, соответствующем нужной дозе инсулина. Ввести воздух во флакон с инсулином.
3. Перевернуть флакон со шприцем вверх дном и набрать нужную дозу инсулина в шприц. Вынуть иглу из флакона и удалить воздух из шприца. Проверить правильность набора дозы инсулина.

4. Сразу же сделать инъекцию.

Если пациенту необходимо смешать два типа инсулина

1. Прозеинфицировать резиновые мембраны на флаконах.
2. Непосредственно перед набором покатаь флакон с инсулином длительного действия («мутным») между ладонями до тех пор, пока инсулин не станет равномерно белым и мутным.
3. Набрать в шприц воздух в количестве, соответствующем дозе «мутного» инсулина. Ввести воздух во флакон с «мутным» инсулином и вынуть иглу из флакона.
4. Набрать в шприц воздух в количестве, соответствующем дозе инсулина короткого действия («прозрачного»). Ввести воздух во флакон с «прозрачным» инсулином. Перевернуть флакон со шприцем вверх дном и набрать нужную дозу «прозрачного» инсулина. Вынуть иглу и удалить из шприца воздух. Проверить правильность набранной дозы.
5. Ввести иглу во флакон с «мутным» инсулином, перевернуть флакон со шприцем вверх дном и набрать нужную дозу инсулина. Удалить из шприца воздух и проверить правильность набранной дозы. Сразу же сделать инъекцию набранной смеси инсулина.
6. Всегда набирать инсулины в одной и той же последовательности, описанной выше.

Процедура инъекции

Необходимо продезинфицировать участок кожи, куда будет введен инсулин.

Двумя пальцами взять складку кожи, ввести иглу в основание складки под углом около 45° и ввести под кожу инсулин.

После инъекции игла должна оставаться под кожей как минимум 6 с, для того чтобы убедиться, что инсулин введен полностью.

Если после удаления иглы на месте укола выступает кровь, слегка прижать место укола тампоном, смоченным дезинфицирующим раствором. Необходимо менять места инъекций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможно развитие гипогликемии.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В тяжелых случаях, при потере пациентом сознания, в/в вводят 40% раствор декстрозы (глюкозы); в/м, п/к, в/в — глюкагон. После восстановления сознания пациенту рекомендуют принять пищу, богатую углеводами, для предотвращения повторного развития гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Нельзя использовать препарат, если в растворе появился осадок.

На фоне терапии инсулином необходим постоянный контроль уровня глюкозы в крови.

Причинами гипогликемии помимо передозировки инсулина могут быть: замена препарата, пропуск приема пищи, рвота, диарея, увеличение физической активности, заболевания, снижающие потребность в инсулине (нарушения функции печени и почек, гипофункция коры надпочечников, гипопифиз или щитовидной железы),

смена места инъекции, а также взаимодействие с другими ЛС.

Неправильное дозирование или перерывы во введении инсулина, особенно у больных сахарным диабетом типа 1, могут привести к гипергликемии. Обычно первые симптомы гипергликемии развиваются постепенно, на протяжении нескольких часов или дней. Они включают появление жажды, учащение мочеиспускания, тошноту, рвоту, головокружение, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потерю аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Если не проводить лечение, гипергликемия при сахарном диабете типа 1 может приводить к развитию опасного для жизни диабетического кетоацидоза.

Дозу инсулина необходимо корректировать при нарушении функции щитовидной железы, болезни Аддисона, гипопитуитаризме, нарушениях функции печени и почек и сахарном диабете у лиц старше 65 лет.

Коррекция дозы инсулина может также потребоваться, если больной увеличивает интенсивность физической активности или изменяет привычную диету.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекции и состояния, сопровождающиеся лихорадкой, увеличивают потребность в инсулине.

Переход с одного вида инсулина на другой следует проводить под контролем уровня глюкозы в крови.

Препарат снижает толерантность к алкоголю.

В связи с возможностью к преципитации в некоторых катетерах не рекомендуется использование препарата в инсулиновых насосах.

В связи с первичным назначением инсулина, сменой его вида или при наличии значительных физических или психических стрессов возможно снижение способности к вождению автомобиля или к управлению различными механизмами, а также занятиям другими потенциально опасны-

ми видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Раствор для инъекций 100 МЕ/мл по 10 мл.* Во флаконах нейтрального стекла или импортных, закупоренных резиновыми пробками и обкатанных алюминиевыми колпачками или в картриджах по 3 мл. В пачке картонной 1 флакон или 5 картриджей. Пачки с флаконами по 10 шт. формируют в блоки.

В картриджах по 3 мл. По 5 картриджей в контурной ячейковой упаковке. 1 контурная ячейковая упаковка помещена в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

САЙЗЕН® (SAIZEN®)

Соматропин* 573

МЕРК СЕРОНО



*лиоф. д/р-ра для п/к введ.
8 мг, фл. 3 мл [с р-лем, картр.
(метакризола р-р 0,3%),
устр. д/р-ра «Клик изи»],
уп. контурн. пластик.
(поддоны) 1, пач. картон. 1
Сайзен®*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Леофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1 фл.

C

активное вещество:

соматропин 8 мг*

вспомогательные вещества: сахара-роза; фосфорная кислота; натрия гидроксид

картридж с растворителем содержит 1,37 мл 0,3% раствора метакрезола в воде для инъекций после смешивания содержимого флакона с растворителем получается готовый раствор для инъекций, 1 мл которого содержит 5,83 мг соматропина

* 1 мг соответствует 3 МЕ

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированный порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Сайзен® — рекомбинантный гормон роста человека, полученный методом генной инженерии с использованием линии клеток млекопитающих. Идентичен по своему составу и действию гипофизарному гормону роста человека — соматропину (одноцепочный полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка).

Обладает анаболическими и антикатаболическими свойствами, воздействуя не только на рост, но и на процессы метаболизма.

Воздействуя на эпифиз трубчатых костей, стимулирует рост костей скелета.

Регулирует белковый обмен, стимулирует транспорт аминокислот в клетку и синтез белка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Фармакокинетика в дозах, не превышающих 8 МЕ (2,67 мг), линейна, в более высоких дозах линейность нарушается без каких-либо клинических проявлений. Абсолютная биодоступность при п/к введении составляет 70–90%. $C_{\max}$ в крови наблюдается через 4 ч и возвращается к первоначальному уровню через 24 ч после введения. Эффект кулюляции не наблюдается.

После в/в введения V_d составляет 7 л/кг, общий клиренс — 15 л/ч.

Метаболизируется в почках и печени. Выводится с желчью. $T_{1/2}$ составляет 2–4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- задержка роста у детей вследствие недостаточности гормона роста;
- отставание роста у девочек с дисгенияй гонад (синдром Шерешевского-Тернера);
- задержка роста у детей в препубертатном периоде, обусловленная хронической почечной недостаточностью;
- задержка роста у детей к 4 годам и старше при наличии внутриутробной задержки развития в анамнезе;
- подтвержденный врожденный или приобретенный дефицит гормона роста у взрослых (в качестве заместительной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к соматропину и/или к любому другому компоненту препарата или к метакрезолу, входящему в состав растворителя;
- признаки активного злокачественного новообразования (до начала лечения соматропином противоопухолевая терапия должна быть завершена);
- беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью: сахарный диабет, внутричерепная гипертензия, гипотиреоз.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В настоящее время имеется недостаточно данных о безопасности применения гормона роста во время беременности, в связи с чем применять Сайзен® в этот период не рекомендуется.

Имеются данные о возможной секреции соматропина с грудным молоком. При необходимости применения препарата Сайзен® в период грудного

вскармливания, кормление грудью следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Лечение должно проходить в условиях систематического контроля со стороны врача, имеющего достаточный опыт диагностирования и лечения больных с недостаточностью гормона роста или с синдромом Шерешевского-Тернера.

Препарат Сайзен® в дозировке 8 мг (24 МЕ) предназначен для многократного подкожного введения.

Схема дозирования определяется врачом индивидуально для каждого больного с учетом площади поверхности тела больного (ППТ) и массы тела (МТ).

Сайзен® рекомендуется вводить вечером. В зависимости от показаний рекомендуются следующие схемы:

Дети

Задержка роста, вызванная недостаточностью секреции гормона роста: 0,7 — 1 мг/м² ППТ в день или 0,025–0,035 мг/кг в день подкожно.

Нарушение роста у девочек с дисгенезией гонад (синдром Шерешевского-Тернера): 1,4 мг/м² ППТ в день или 0,045–0,05 мг/кг в день подкожно.

Если девочка одновременно принимает андрогенные анаболические стероиды, интенсивность роста может быть увеличена.

Задержка роста у детей в препубертатном периоде, вызванная хронической почечной недостаточностью: 1,4 мг/м² ППТ в день или 0,045–0,05 мг/кг в день подкожно.

Задержка роста у детей к 4 годам и старше при наличии внутриутробной задержки развития в анамнезе: 1 мг/м² ППТ в день или 0,035 мг/кг в день подкожно.

Лечение прекращают после того, как рост больного достигнет значений, соответствующих росту взрослого человека или после заражения эпифизарных зон роста.

Взрослые

Лечение рекомендуется начинать с низкой дозы 0,15–0,3 мг в день подкожно. Увеличение дозы должно происходить строго под контролем врача. Рекомендуемая окончательная доза обычно не превышает 1 мг в день. В основном, эффективными оказываются небольшие дозы. У пожилых пациентов доза должна быть снижена.

Инструкция для пациентов по приготовлению и применению препарата

Раствор для инъекций готовят, используя препарат (сухое вещество во флаконе) и прилагаемый бактериостатический растворитель, содержащий 0,3% раствор метакрезола в воде для инъекций с помощью устройства Клик.изи. Приготовленный раствор, предназначенный для подкожных инъекций, должен быть прозрачным и не содержать видимых частиц. Применение для инъекций раствора, содержащего видимые частицы, не допускается. Приготовленный раствор содержит 8 мг препарата Сайзен® (5,83 мг/мл). Пациентам необходимо получить подробные инструкции о том, как следует правильно выполнить процедуру разведения препарата. Следует внимательно ознакомиться с инструкцией по использованию устройства Клик.изи.

Дети должны готовить раствор под руководством взрослых.

Если есть вопросы, касающиеся приготовления раствора, следует обратиться к врачу, медсестре или фармацевту.

1. Следует убедиться, что устройство для приготовления раствора Клик.изи собрано, проверить наличие флакона с препаратом Сайзен®, стерильной переходной канюли, картриджа с растворителем.

2. Проверить наличие и целостность контрольных видимых знаков на Клик.изи и на колпачке. Если они нарушены, не следует использовать устройство, его необходимо вернуть фармацевту или врачу.

3. Приготовить чистую поверхность и разложить на ней все, что требуется для приготовления раствора для инъекций.
4. Вымыть руки с мылом.

Как приготовить раствор препарата?

Цветной вкладыш с рисунками, иллюстрирующими процедуру приготовления раствора с использованием устройства Клик.изи, вложен в пачку.

1. Поместить прибор для смешивания Клик.изи вертикально на плоскую поверхность флаконом вниз и колпачком вверх.

2. Надавить на колпачок до упора (внимание: контрольный видимый знак на Клик.изи теперь будет нарушен).

3. Повернуть медленно колпачок по часовой стрелке пока зеленый индикатор не переместится в вертикальное окно.

4. Продолжить медленно давить на колпачок до тех пор, пока весь растворитель не перейдет из картриджа во флакон (внимание: контрольный видимый знак на колпачке теперь будет нарушен). Очень важно давить на колпачок медленно, чтобы предотвратить образование пузырьков. Следует убедиться, что весь растворитель перешел во флакон.

5. Растворить порошок в растворителе осторожными круговыми движениями. Дать раствору отстояться до тех пор, пока порошок полностью не растворится. Внимание: запрещается резко трясти Клик.изи, т.к. может образоваться пена или пузырьки.

6. Перевернуть Клик.изи (флаконом вверх). Медленно оттянуть колпачок вниз до упора и затем тяните медленно, пока раствор полностью не переместится опять в картридж.

Убедиться, что во флаконе осталось не более 1–2 капель раствора. Если во флаконе осталось более, чем 1–2 капли раствора, снова медленно надавить на колпачок, пока раствор не перейдет обратно во флакон, и слегка встряхнуть Клик.изи. Затем повтор-

но переместить раствор в картридж, как это описано выше.

При попадании в картридж воздуха его необходимо удалить, медленно нажимая на колпачок.

Внимание: для предотвращения попадания воздуха в картридж оттягивание колпачка должно проводиться медленно.

7. Удерживая Клик.изи в положении флаконом вверх, открутить колпачок и удалить его. Удерживая Клик.изи в том же положении, вынуть картридж с приготовленным раствором из Клик.изи.

8. Осторожно удалить наружную этикетку с картриджа.

Написать дату приготовления раствора на внутренней этикетке картриджа.

Утилизировать Клик.изи в соответствии с принятыми правилами.

Картридж, содержащий приготовленный раствор препарата Сайзен®, готов для использования с инъекторами, с помощью которых проводится инъекция препарата. Инжекторы поставляются отдельно и к ним прилагается отдельная инструкция.

Инъекции следует производить в различные участки тела. Не следует вводить лекарство в те места, где образовалась припухлость, плотные узлы, вдавления или отмечается боль; обо всех симптомах необходимо сообщать врачу или другому медработнику.

Кожу в местах инъекций разрешается мыть мылом и водой.

Что делать, если пропущена доза или введена большая доза?

При пропуске очередной дозы или введении избыточного количества препарата Сайзен® пациенту следует сообщить об этом врачу, поскольку могут потребоваться незначительные изменения рекомендованной дозы с тем, чтобы компенсировать нарушение. Введение повышенной дозы приведет к изменению содержания глюкозы в крови пациента, при этом пациент может испытывать дрожь и голо-

вокружение. Если принимать повышенную дозу в течение некоторого периода времени, это вызовет избыточный рост костей, главным образом, костей кистей рук, стоп и челюсти.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Как и другие лекарственные препараты Сайзен® может оказывать побочное действие, но большинство пациентов хорошо переносит препарат.

В процессе терапии в некоторых случаях могут встречаться местные реакции в области инъекции: болезненность, гиперемия, припухлость, зуд.

Очень редко у некоторых больных возможно образование антител к соматропину.

Редко возможно развитие доброкачественной внутричерепной гипертензии (сильная головная боль, тошнота, рвота).

Может наблюдаться эпифизиолиз головки бедренной кости.

У взрослых пациентов при заместительной гормонотерапии в 10% случаев наблюдались задержка жидкости с развитием периферических отеков, боли в суставах, мышечные боли и парестезии, которые появлялись в начале лечения и обычно исчезали в процессе лечения.

У взрослых пациентов с дефицитом гормона роста, который диагностировался еще в детстве, отмечается меньше побочных эффектов по сравнению с теми, у которых дефицит гормона роста возник в зрелом возрасте.

Внимание! Следующие побочные эффекты описаны в литературе при применении препарата соматропин, однако, на сегодняшний день, они не наблюдались при применении препарата Сайзен®: слабость, усталость, гиперемия, отек диска зрительного нерва (обычно наблюдается в течение первых 8 нед. лечения, наиболее часто бывают у больных с синдромом Шерешевского-Тернера), панкреатит (абдоминальные боли, тошнота, рвота), средний отит и нарушение слуха

(у больных с синдромом Шерешевского-Тернера), подвывих бедра у детей (прихрамывание, боль в бедре и колене), лейкомоидные реакции, ускорение роста существовавшего ранее невуза (возможна малигнизация), прогрессирование сколиоза (у больных с чрезмерно быстрым ростом), повышение содержания в крови неорганического фосфата, паратиреоидного гормона и активности ЩФ.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

При возникновении этих или каких-либо иных нежелательных эффектов, обязательно сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. В настоящее время ЛС, несовместимые с препаратом Сайзен®, не известны. Одновременное применение ГКС может подавлять рост и таким образом препятствовать ростовому эффекту Сайзена®. На эффективность препарата (в отношении конечного роста) также может оказывать влияние сопутствующая терапия другими гормонами, например гонадотропином, анаболическими стероидами, эстрогенами и гормонами щитовидной железы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* сообщения о случаях острой передозировки отсутствуют. Тем не менее, применение дозы, превосходящей рекомендуемую, может привести к гипогликемии. При длительной передозировке могут появиться признаки и симптомы, характерные для избытка гормона роста — активный рост костной ткани, особенно кистей рук, ступней и челюсти, а также развитие гипотиреоза, снижение кортизола в крови. *Лечение:* отмена препарата, симптоматическая терапия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение препаратом Сайзен® должно проводиться под постоянным контролем врача, имеющего опыт в диагностике и лечении больных с недостаточностью

гормона роста. Через некоторое время после введения препарата Сайзен® возможно снижение концентрации глюкозы в крови, что может сопровождаться кратковременными дрожью или головокружением.

В течение последующих 2–4 ч концентрация глюкозы в крови может возрасти. Поскольку лечение гормоном роста может вызвать нарушение толерантности к глюкозе, необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в крови. Если пациент страдает сахарным диабетом или имеется наследственная предрасположенность к данному заболеванию, необходим тщательный врачебный контроль в процессе лечения препаратом Сайзен® и в случае необходимости — коррекция терапии диабета. Во время лечения препаратом Сайзен® возможно развитие гипотиреоза. В период назначения Сайзен® следует периодически проводить функциональные пробы щитовидной железы. При развитии гипотиреоза во время курса лечения гормоном роста следует назначить заместительную терапию препаратами гормонов щитовидной железы.

Если в прошлом у ребенка имелась опухоль мозга, необходимо регулярно проводить обследование на предмет рецидива. В настоящее время нет данных о повышении вероятности рецидива новообразований на фоне лечения Сайзен®. У некоторых детей с дефицитом гормона роста развивался лейкоз (независимо от того, получили ли они гормон роста или нет), т.е. при данном заболевании наблюдается повышенный риск развития лейкоза по сравнению с детьми без недостаточности гормона роста.

Причинно-следственные связи лечения гормоном роста с этими проявлениями не установлены.

При появлении в период лечения сильной или рецидивирующей головной боли, нарушения зрения, тошноты и/или рвоты, следует провести

осмотр глазного дна (фундоскопию) для выявления отека диска зрительного нерва. При подтверждении отека следует предположить наличие доброкачественной внутричерепной гипертензии. В этом случае необходимо прекратить лечение гормоном роста, через некоторое время его можно возобновить. При повторном возникновении симптомов внутричерепной гипертензии лечение препаратом Сайзен® следует прекратить.

Поражение бедренной кости чаще возникает у детей с эндокринными или почечными нарушениями. Если у ребенка имеется хроническая почечная недостаточность, его необходимо регулярно обследовать на предмет поражения костей. Перед началом лечения следует сделать рентгенографию бедренной кости. Пациенты должны быть предупреждены, что если во время лечения препаратом Сайзен® появляется хромота или боли в бедренных или коленных суставах, они должны немедленно обратиться к врачу.

У детей с хронической почечной недостаточностью следует прекратить лечение на время трансплантации почки.

У детей с диагнозом задержка роста в результате внутриутробной задержки развития перед началом лечения следует исключить другие причины отставания в росте.

У детей с диагнозом задержка роста в результате внутриутробной задержки развития перед началом лечения следует натошак определить уровень инсулина и глюкозы в сыворотке крови и проводить эти исследования ежегодно. При наличии сахарного диабета лечение Сайзен® не рекомендуется.

У детей с диагнозом задержка роста в результате внутриутробной задержки развития перед началом лечения и затем дважды в год рекомендуется определять уровень инсулиноподобного фактора роста I.

Окончательный рост детей с диагнозом задержка роста в результате

внутриутробной задержки развития не будет достигнут, если лечение Сайзен® будет прекращено до момента достижения конечного роста.

Введение препарата в одно и то же место в течение длительного времени может вызвать повреждение этого участка кожи. Важно постоянно менять место введения препарата.

Гормон роста не должен применяться в случае urgentных состояний.

Пациенты старше 60 лет, которым проводится терапия Сайзен® в течение длительного периода, должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку опыт применения препарата Сайзен® у пожилых пациентов недостаточен.

Влияние на способность управления автотранспортом и работу с механизмами. Сайзен® не оказывает влияния на способность к управлению автотранспортом и к работе с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 8 мг во флаконах. Количество лиофилизата, эквивалентное 8 мг соматропина, в бесцветном прозрачном стеклянном флаконе объемом 3 мл, закрытом бутылкаучковой пробой, обжатой алюминиевым кольцом.

Растворитель — 0,3% раствор метакрезола в объеме 1,37 мл в картридже из бесцветного нейтрального стекла, закрытом с одного конца бутылкаучковой пробой, обжатой алюминиевым кольцом, и каучуковым поршнем с другого конца. На картридж наклеены 2 этикетки, одна на другую. Верхняя снимается после приготовления раствора. 1 флакон с лиофилизатом и 1 картридж с растворителем помещены в устройство Клик.изи, состоящее из прозрачного пластикового цилиндра, имеющего гравировку «Click.easy», и стерильной переходной канюли. 1 или 5 устройств Клик.изи помещены в пластиковый

поддон с перегородками и затем в картонную коробку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

Саксаглиптин* (Saxagliptin*)

 **Синонимы**

Онглизар®: табл. п.п.о. (Аст-

раЗенека Фармасьютикалз

000)..... 514

Сибутрамин* + [Целлюлоза микрокристаллическая] (Sibutramine* + [Cellulose microcrystalline])

 **Синонимы**

Редуксин®: капс. желатин.

тверд. (Промо-Мед)..... 542

Соматропин* (Somatropin*)

 **Синонимы**

Нордитропин® Норди-

Лет®: р-р для п/к введ.

(Novo Nordisk) 491

Сайзен®: лиоф. д/р-ра для

п/к введ. (МЕРК СЕРОНО)..... 567

Стронция панелат (Strontium ranelate)

 **Синонимы**

Бивалос®: пор. д/сусп. для

приема внутрь (Servier) 125

ТЕВНАТ® (TEVANATE®)

Алендроновая кислота* .. 58

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

(Израиль)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки .. 1 табл.

активное вещество:

алендроната натрия мо-

ногидрат 81,2 мг

T



табл. 70 мг, бл. 4, пач. картон. 1

Теванат®

(соответствует 70 мг алендроновой кислоты)

вспомогательные вещества:
МКЦ — 113,8; кроскармеллоза натрия — 3 мг; магния стеарат — 2 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые или почти белые, плоские круглые таблетки с фаской и гравировкой «Т» на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Алендроновая кислота действует как специфический ингибитор опосредованной остеокластами костной резорбции, снижает активность остеокластов, тормозит резорбцию костной ткани. Восстанавливает положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости. Увеличивает минеральную плотность костей позвоночника и других костей скелета, способствует формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Всасывание.* При приеме внутрь натощак в диапазоне доз от 5 до 70 мг непосредственно за 2 ч до завтрака биодоступность алендроновой кислоты у женщин составляет 0,64%, у мужчин — 0,6%. Биодоступность алендроновой кислоты

снижается на 40% при приеме натощак за 1–1,5 ч до завтрака. После употребления кофе и апельсинового сока биодоступность снижается примерно на 60%. Концентрация алендроновой кислоты в плазме крови после приема внутрь в терапевтической дозе находится ниже возможного предела определения (менее 5 нг/мл).

Распределение. Связывание алендроновой кислоты с белками плазмы крови составляет около 78%. Алендроновая кислота распределяется в мягкие ткани, а затем быстро перераспределяется в кости, где происходит ее фиксация, либо выводится через почки.

Метаболизм. Не подвергается биотрансформации.

Выведение. Выводится в неизменном виде. Процесс выведения характеризуется быстрым снижением концентрации алендроновой кислоты в плазме крови и крайне медленным высвобождением из костей.

ПОКАЗАНИЯ. Постменопаузальный остеопороз (снижение риска развития компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедренной кости).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к алендроновой кислоте и другим компонентам препарата;
- гипокальциемия;
- состояния, приводящие к замедлению продвижения пищи по пищеводу (в т.ч. стриктуры или ахалазия пищевода);
- неспособность пациента стоять или сидеть прямо в течение по меньшей мере 30 мин;
- тяжелая почечная недостаточность (С_л креатинина <35 мл/мин);
- тяжелые нарушения минерального обмена;
- детский возраст;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

С осторожностью: заболевания ЖКТ в фазе обострения (в т.ч. дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), гиповитаминоз D.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В связи с недостаточными данными по применению алендроновой кислоты препарат Теванат® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь.*

Для обеспечения нормального всасывания препарата и снижения риска развития побочных реакций следует строго соблюдать рекомендации по применению и дозированию.

Рекомендуемая доза — 1 табл. (70 мг) 1 раз в неделю, запивая стаканом воды не менее чем за 30 мин до первого приема пищи, напитков или других ЛС. Запивают препарат только обычной водой, поскольку другие напитки (включая минеральную воду), пищевые продукты и некоторые лекарственные препараты могут снижать биодоступность препарата Теванат®. Таблетки нельзя разжевывать или рассасывать.

После приема препарата пациент должен сохранять вертикальное положение тела (стоя или сидя) в течение не менее 30 мин. Нельзя принимать препарат перед сном или до утреннего подъема с постели.

Пожилые пациенты. Коррекция дозы не требуется.

Почечная недостаточность. При Cl креатинина >35 мл/мин коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (не менее 10%); часто (не менее 1%, но менее 10%); нечасто (не менее 0,1%, но менее 1%); редко

(не менее 0,01%, но менее 0,1%); очень редко (менее 0,01%).

Со стороны ЖКТ: часто — боли в животе, диспепсия, кислая отрыжка, диарея, запор, дисфагия, метеоризм, гастрит, язвенная болезнь желудка, изъязвление слизистой оболочки пищевода; нечасто — тошнота, рвота, гастрит, эзофагит, эрозия слизистой оболочки пищевода, язвенная болезнь желудка (в т.ч. осложненная кровотечением (мелена); редко — стриктура пищевода, изъязвление слизистой оболочки ротоглотки, перфорация пищевода, кровотечение из верхних отделов ЖКТ (связь с алендроновой кислотой не установлена).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — боль в костях, мышцах, суставах, судороги; редко — остеонекроз челюсти (в основном у онкологических пациентов, принимавших бисфосфонаты, однако подобные случаи отмечались и у пациентов, находящихся на терапии по поводу остеопороза); неизвестная частота — стресс-перелом проксимального отдела бедренной кости, связанный или не связанный с травмой.

Со стороны обмена веществ: редко — симптоматическая гипокальциемия, обычно связанная с предрасполагающими состояниями, гипофосфатемия.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль, головокружение, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органов чувств: редко — увеит, склерит, эписклерит.

Аллергические реакции: нечасто — сыпь, зуд, эритема; редко — сыпь, связанная с фотосенсибилизацией, крапивница, ангионевротический отек; очень редко — тяжелые кожные реакции, включая многоформную экссудативную эритему (синдром Стивенса-Джонсона) и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Прочие: редко — преходящие симптомы, сходные с симптомами в острой фазе заболевания (миалгия, недомо-

Т

гание и редко лихорадка), обычно в начале лечения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном приеме с пищей, напитками, содержащими кальций (включая минеральную воду), пищевыми добавками, антацидами и другими лекарственными препаратами для приема внутрь возможно нарушение всасывания алендроновой кислоты. В связи с этим интервал между приемом алендроновой кислоты и другими пероральными препаратами должен составлять не менее 30 мин.

Комбинированное применение алендроновой кислоты (но не одновременный прием) с препаратами эстрогенов не сопровождается изменением их действия и развитием побочных эффектов.

Прием преднизолона внутрь не сопровождается клинически значимыми изменениями биодоступности алендроновой кислоты.

НПВС усиливают побочное действие алендроновой кислоты на ЖКТ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возможны гипокальциемия, гипофосфатемия, диарея, изжога, эзофагит или эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ.

Лечение: прием молока или кальция-содержащего антацида для связывания алендроновой кислоты. Вследствие риска возникновения раздражения пищевода не следует вызывать рвоту. Пациент должен находиться в вертикальном положении.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Следует проявлять особое внимание к любым признакам возникновения побочных реакций в области пищевода. Пациент должен быть проинформирован о возможном риске повреждения слизистой оболочки пищевода при несоблюдении инструкции по применению и о необходимости прекращения приема препарата Теванат® и обращении к врачу при развитии дисфагии, боли при глотании, боли за грудиной, появлении или усилении изжоги.

В связи с имеющимся риском раздражения слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ, а также усугубления основного заболевания рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата Теванат® пациентам с заболеваниями ЖКТ в фазе обострения, в т.ч. дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также недавно перенесенными (в течение предыдущего года) заболеваниями ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, активное кровотечение из ЖКТ, хирургическое вмешательство в верхнем отделе ЖКТ, кроме пилоропластики).

У пациентов с пищеводом Барретта терапию препаратом Теванат® следует начинать только после тщательной оценки соотношения предполагаемой пользы и возможного риска развития рака пищевода.

Имеются сообщения о случаях остеонекроза челюсти, обычно связанном с удалением зуба и/или местной инфекцией (в т.ч. остеомиелитом), у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих схемы лечения, включающие бисфосфонаты (в первую очередь в/в). Многие из этих пациентов получали также химиотерапию и кортикостероиды. Также имеются сообщения об остеонекрозе челюсти у пациентов с остеопорозом, получающих пероральные бисфосфонаты. До применения бисфосфонатов пациентам с сопутствующими факторами риска (например рак, химиотерапия, лучевая терапия, терапия кортикостероидами, недостаточная гигиена полости рта) необходимо пройти стоматологическое обследование с соответствующим профилактическим лечением зубов. Пациентам, находящимся на лечении бисфосфонатами, следует, по возможности, избегать инвазивных стоматологических процедур. У пациентов с остеонекрозом челюсти, находящихся на терапии бисфосфонатами, стоматоло-

логические хирургические вмешательства могут привести к ухудшению состояния. При необходимости проведения хирургических вмешательств следует учитывать, что данные о возможности снижения риска развития остеонекроза челюсти после отмены бисфосфонатов отсутствуют. Назначения и рекомендации лечащего врача должны быть основаны на индивидуальной оценке соотношения польза/риск для каждого пациента.

Если пациент забыл принять таблетку препарата Теванат®, то ее следует принять утром следующего дня. Не следует принимать 2 табл. в 1 день, необходимо продолжать принимать по 1 табл. 1 раз в нед в тот день, который был выбран для приема с самого начала лечения.

У пациентов с гипопаратиреозом, гиповитаминозом D и гипопаратиреозом необходимо провести корректирующую терапию нарушений минерального обмена до начала лечения препаратом Теванат®. Вследствие положительного воздействия алендроновой кислоты на минеральную плотность костной ткани во время лечения может наблюдаться незначительное бессимптомное снижение концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови. Имеются единичные сообщения о симптоматической гипопаратиреоз, иногда тяжело протекающей, обычно у пациентов с предрасположенностью к ней (например гипопаратиреоз, дефицит витамина D, мальабсорбция кальция).

Имеются сообщения о возникновении стресс-переломов проксимального отдела бедренной кости при продолжительном лечении препаратом Теванат® (от 18 мес до 10 лет). Переломы возникали после минимальной травмы или без нее. У некоторых пациентов сначала появлялась боль в проксимальной части бедра, которая сохранялась в течение нескольких недель или даже месяцев, прежде чем этот симптом завершался переломом бед-

ренной кости. Часто переломы были двусторонними, поэтому при переломе одной бедренной кости у пациента, необходимо контролировать состояние другой бедренной кости.

У пациентов, принимающих препарат Теванат®, особенно при сопутствующей терапии ГКС, крайне важно обеспечить достаточное поступление в организм кальция и витамина D с пищей или в виде лекарственных препаратов. Абсорбция бисфосфонатов в значительной степени снижается при одновременном приеме пищи.

Влияние на способность к управлению транспортом и работу с техникой. Влияние на способность к управлению транспортом и работу с техникой, связанной с повышенным риском травматизма, не отмечено.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 70 мг. По 4 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

*Тестостерон** (*Testosterone**)

 *Синонимы*

Небидо: р-р для в/м введ.

(Bayer Pharmaceuticals AG)..... 418

Тиамазол (Thiamazole*)*

 *Синонимы*

Тирозол®: табл. п.п.о.

(Takeda)..... 582

ТЮОГАММА® (THIOGAMMA®)

Тиоктовая кислота 582

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 амп.

T



конц. для р-ра д/инф. 3%,
ампл. темн. стекл. 20 мл,
пач. картон. 5
Тиогамма®

активное вещество:

меглюмина тиоктат. 1167,7 мг
(соответствует 600 мг тиоктовой кислоты)

вспомогательные вещества: макрогол 300 — 4000 мг; меглюмин — 6–18 мг; вода для инъекций — до 20 мл

Раствор для инфузий 1 фл.

активное вещество:

меглюминовая соль тиоктовой кислоты 1167,7 мг
(соответствует 600 мг тиоктовой кислоты)

вспомогательные вещества: макрогол 300 — 4000 мг; меглюмин; вода для инъекций — до 50 мл

Таблетки, покрытые оболочкой 1 табл.

активное вещество:

тиоктовая кислота. 600 мг
вспомогательные вещества: гипромеллоза — 25 мг; кремния диоксид коллоидный — 25 мг; МКЦ — 49 мг; лактозы моногидрат — 49 мг; кармеллоза натрия — 16 мг; тальк — 36,364 мг; симетикон — 3,636 мг (диметикон и

кремния диоксид коллоидный 94:6); магния стеарат — 16 мг
оболочка: макрогол 6000 — 0,6 мг; гипромеллоза — 2,8 мг; тальк — 2 мг; натрия лаурилсульфат — 0,025 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Концентрат для приготовления раствора для инфузий: прозрачный раствор желтого или зеленовато-желтого цвета.

Раствор для инфузий: прозрачный светло-желтого или желтовато-зеленого цвета.

Таблетки, покрытые оболочкой: продолговатые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой светло-желтого цвета с вкраплениями различной интенсивности белого и желтого цвета, с рисками на обеих сторонах; на поперечном разрезе — ядро таблетки светло-желтого цвета.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тиоктовая кислота — эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы). В организме образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. В качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот.

Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также снижению инсулинрезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает дезинтоксикационное действие при отравлении солями тяжелых металлов и других интоксикациях. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипоchoлестеринемическое, гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов.

При сахарном диабете тиоктовая кислота уменьшает образование конечных продуктов гликирования, улуч-

шает эндоневральный кровоток, повышает содержание глутатиона до физиологического значения, что в результате приводит к улучшению функционального состояния периферических нервных волокон при диабетической полинейропатии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается в ЖКТ, одновременный прием с пищей снижает абсорбцию. Биодоступность — 30–60% вследствие эффекта первого прохождения через печень. $T_{\max}$ около 30 мин, $C_{\max}$ — 4 мкг/мл. При в/в введении $T_{\max}$ — 10–11 мин, $C_{\max}$ составляет около 20 мкг/мл.

Обладает эффектом первого прохождения через печень. Метаболизируется в печени путем окисления боковой цепи и конъюгирования. Общий плазменный клиренс — 10–15 мл/мин. Тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся почками (80–90%), в небольшом количестве — в неизменном виде. $T_{1/2}$ — 25 мин.

ПОКАЗАНИЯ

- диабетическая полинейропатия;
- алкогольная полинейропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

Дополнительно для таблеток, покрытых оболочкой

- наследственная непереносимость галактозы;
- дефицит лактазы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение при беременности и в период лактации противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Концентрат для приготовления



р-р д/инф. 1,2%, фл. темн. стекл.
50 мл, пач. картон. 1

Тиюгамма®

раствора для инфузий и раствор для инфузий

В/в, в виде инфузий, вводят медленно (в течение 30 мин) в дозе 600 мг/сут. Рекомендуемый курс применения — 2–4 нед. Затем можно продолжить прием пероральной формы препарата Тиогамма® в дозе 600 мг/сут.

Флакон с раствором для инфузий вынимают из коробки и немедленно накрывают прилагаемым светозащитным футляром, т.к. тиоктовая кислота чувствительна к свету. Инфузию производят непосредственно из флакона. Скорость введения около 1,7 мл/мин. Из концентрата готовят раствор для инфузий: содержимое 1 ампулы (содержит 600 мг тиоктовой кислоты) смешивают с 50–250 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Сразу после приготовления флакон с полученным раствором для инфузий накрывают светозащитным футляром. Раствор для инфузий следует вводить сразу после приготовления. Максимальное время хранения приготовленного раствора для инфузий — не более 6 ч.

Таблетки, покрытые оболочкой

Внутрь, 1 раз в сутки, натощак, не разжевывая и запивая небольшим ко-

Т



личеством жидкости. Длительность курса лечения составляет 30–60 дней в зависимости от степени тяжести заболевания. Возможны повторения курса лечения 2–3 раза в год.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота проявления неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (более 1/10); часто (менее 1/10, но более 1/100); при случае (менее 1/100, но более 1/1000); редко (менее 1/1000, но более 1/10000); очень редко (менее 1/10000, включая отдельные случаи).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: точечные кровоизлияния в слизистые оболочки, кожу, тромбоцитопения, тромбофлебит — очень редко (для р-ра д/инф.); тромбопатия — очень редко (для конц. для р-ра д/инф.); геморрагическая сыпь (пурпура) — очень редко (для конц. для р-ра д/инф. и р-ра д/инф.).

Со стороны иммунной системы: системные аллергические реакции (вплоть до развития анафилактического шока) — очень редко (для табл.), в отдельных случаях (для конц. для р-ра д/инф. и р-ра д/инф.).

Со стороны ЦНС: изменение или нарушение вкусовых ощущений — очень редко (для всех форм); эпилептический припадок — очень редко (для конц. для р-ра д/инф.); судороги — очень редко (для р-ра д/инф.).

Со стороны органа зрения: диплопия — очень редко (для конц. для р-ра д/инф. и р-ра д/инф.).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: аллергические кожные реакции (крапивница, зуд, экзема, сыпь) — очень редко (для табл.), в отдельных случаях (для конц. для р-ра д/инф. и р-ра д/инф.).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диарея — очень редко (для табл.).

Другие побочные реакции: аллергические реакции в месте инъекций (раздражение, покраснение или припухлость) — очень редко (для конц. для р-ра д/инф.), в отдельных случаях (для р-ра д/инф.); в случае быстрого введения препарата возможно повышение ВЧД (возникает чувство тяжести в голове), затруднение дыхания (данные реакции проходят самостоятельно) — часто (для конц. для р-ра д/инф.), очень редко (для р-ра д/инф.); в связи с улучшением усвоения глюкозы возможно снижение концентрации глюкозы в крови, при этом могут возникнуть симптомы гипогликемии (головокружение, повышенное потоотделение, головная боль, расстройства зрения) — очень редко (для конц. для р-ра д/инф. и табл.), в отдельных случаях (для р-ра д/инф.). Если любые из указанных побочных эффектов усугубились или появились любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном назначении тиогликоловой кислоты и дисплатина отмечается снижение эффективности дисплатина.

Тиогликоловая кислота связывает металлы, поэтому ее не следует назначать

одновременно с препаратами, содержащими ионы металлов (например препараты железа, магния, кальция). Интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч.

Усиливает противовоспалительное действие ГКС.

При одновременном применении тиоктовой кислоты и инсулина или пероральных гипогликемических препаратов их действие может усиливаться. Этанол и его метаболиты ослабляют действие тиоктовой кислоты.

Дополнительно для концентрата для приготовления раствора для инфузий и раствора для инфузий

Тиоктовая кислота вступает в реакцию с молекулами сахаров, образуя труднорастворимые комплексы, например с раствором левулозы (фруктозы). Инфузионные растворы тиоктовой кислоты несовместимы с раствором декстрозы, Рингера и растворами, реагирующими с дисульфидными и SH-группами.

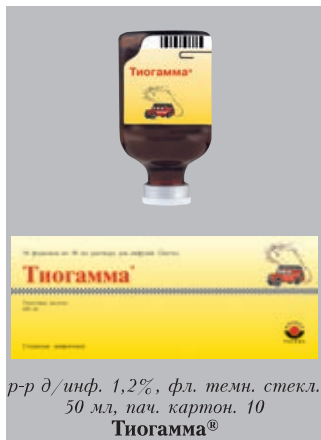
ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* тошнота, рвота, головная боль.

В случае приема доз от 10 до 40 г тиоктовой кислоты в сочетании с алкоголем наблюдались случаи интоксикации, вплоть до летального исхода.

Симптомы острой передозировки: психомоторное возбуждение или помрачение сознания, как правило, с последующим развитием генерализованных судорог и лактоацидоза. Также описаны случаи гипогликемии, шока, рабдомиолиза, гемолиза, disseminated intravascular coagulation (диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, депрессии костного мозга и мультиорганной недостаточности).

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с сахарным диабетом необходим постоянный контроль концентрации глюкозы в крови, особенно на начальной стадии терапии. В некоторых случаях необходимо уменьшить дозу ин-



сулина или перорального гипогликемического препарата, чтобы избежать развития гипогликемии. При возникновении симптомов гипогликемии (головокружение, повышенное потоотделение, головная боль, расстройства зрения, тошнота) следует немедленно прекратить терапию. В единичных случаях при применении препарата Тиогамма® у пациентов с отсутствием гликемического контроля и в тяжелом общем состоянии могут развиваться серьезные анафилактические реакции.

Пациентам, принимающим препарат Тиогамма®, следует воздержаться от употребления алкоголя. Потребление алкоголя во время терапии препаратом Тиогамма® снижает лечебный эффект и является фактором риска, способствующим развитию и прогрессированию нейропатии.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Прием препарата Тиогамма® не влияет на способность к управлению автотранспортным средством и работу с другими механизмами.

Дополнительно для таблеток, покрытых оболочкой

Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозным синдромом мальабсорбции или глюкозо-изомальтозным дефицитом не должны принимать препарат Тиогама®.

Одна таблетка, покрытая оболочкой, препарата Тиогама® 600 мг содержит менее 0,0041 ХЕ.

ФОРМА ВЫПУСКА. Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг/мл. По 20 мл в ампулах, изготовленных из коричневого стекла (тип I). На каждую ампулу краской наносят белую точку. По 5 ампул помещают в картонный поддон с разделителями. По 1, 2 или 4 поддона вместе с подвесным светозащитным футляром, изготовленным из ПЭ черного цвета, помещают в картонную пачку.

Раствор для инфузий, 12 мг/мл. По 50 мл во флаконах, изготовленных из коричневого стекла (тип II), которые закрываются резиновыми пробками. Пробки фиксируются с помощью алюминиевых колпачков, на верхней части которых имеются полипропиленовые прокладки. По 1 или 10 флаконов вместе с подвесными светозащитными футлярами (по количеству флаконов), изготовленными из ПЭ черного цвета и перегородками из картона помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые оболочкой, 600 мг. По 10 табл. в блистерах из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 3, 6 или 10 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Тиоктовая кислота (Thioctic acid)

📁 **Синонимы**

Тиогама®: конц. для р-ра д/инф., р-р д/инф., табл. п.о.

(Wörwag Pharma GmbH & Co. KG) 577

Эспа-Липон: конц. для р-ра д/инф., табл. п.п.о.

(esparma GmbH) 638

ТИРОЗОЛ® (THYROZOL®)

Тиамазол* 577

Takeda



табл. п.о. 5 мг, бл. 10,
пач. картон. 5

Тиروزол®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.
ядро

активное вещество:

тиамазол 5 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный — 2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2 мг; магния стеарат — 2 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3 мг; тальк — 6 мг; порошок целлюлозы — 10 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; лактозы моногидрат — 200 мг

оболочка пленочная: железа оксид желтый — 0,04 мг; диметикон 100 — 0,16 мг; макрогол 400 — 0,49 мг; титана диоксид — 1,43 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3,21 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

ядро

активное вещество:

тиамазол 10 мг

вспомогательные вещества:

кремния диоксид коллоидный — 2 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2 мг; магния стеарат — 2 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3 мг; тальк — 6 мг; порошок целлюлозы — 10 мг; крахмал кукурузный — 20 мг; лактозы моногидрат — 195 мг

оболочка пленочная: железа оксид желтый — 0,54 мг; железа оксид красный — 0,004 мг; диметикон 100 — 0,16 мг; макрогол 400 — 0,79 мг; титана диоксид — 0,89 мг; гипромеллоза 2910/15 — 3,21 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Тирозол®, 5 мг: светло-желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон.

Тирозол®, 10 мг: серо-оранжевые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с рисками с обеих сторон.

Вид на изломе: белая или почти белая масса.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Нарушает синтез гормонов щитовидной железы, блокируя фермент пероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в щитовидной железе с образованием трийод- и тетрайодтиронина. Это свойство позволяет проводить симптоматическую терапию тиреотоксикоза, за исключением случаев развития тиреотоксикоза вследствие высвобождения гормонов после разрушения клеток щитовидной железы (после лечения радиоактивным йодом или при тиреоидите). Тирозол® не влияет на процесс высвобождения синтезированных тиронинов из фолликулов щитовидной железы. Этим объясняется латентный период раз-

личной продолжительности, который может предшествовать нормализации уровня T_3 и T_4 в плазме крови, т.е. улучшению клинической картины.

Снижает основной обмен, ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, повышает реципрокную активацию синтеза и выделения гипотиреотропного гормона, что может сопровождаться некоторой гиперплазией щитовидной железы.

Продолжительность действия однократно принятой дозы составляет почти 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Тирозол® при приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается. C_{max} в плазме достигается в течение 0,4–1,2 ч. С белками плазмы крови практически не связывается. Тирозол® кумулирует в щитовидной железе, где медленно метаболизируется. Небольшие количества тиамазола обнаруживаются в грудном молоке. $T_{1/2}$ — около 3–6 ч, при печеночной недостаточности он увеличивается. Не выявлена зависимость кинетики от функционального состояния щитовидной железы. Метаболизм препарата Тирозол® осуществ-



T

ляется в почках и печени, выведение препарата осуществляется почками и с желчью. Почками выводится 70% Тирозола® в течение 24 ч, причем 7–12% — в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- тиреотоксикоз;
- подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза;
- подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом;
- терапия в латентный период действия радиоактивного йода (проводится до начала действия радиоактивного йода — в течение 4–6 мес);
- длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение (в исключительных случаях);
- профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств), при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к тиамазолу и производным тиомочевины или любому другому компоненту препарата;
- агранулоцитоз во время ранее проводившейся терапии карбимазолом или тиамазолом;
- гранулоцитопения (в т.ч. в анамнезе);
- холестаз перед началом лечения;
- терапия тиамазолом в комбинации с левотироксином во время беременности;
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (содержит лактозу).

С осторожностью: зоб очень больших размеров с сужением трахеи (только кратковременное лечение в период

подготовки к операции); печеночная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Отсутствие лечения гиперфункции щитовидной железы во время беременности может приводить к серьезным осложнениям, таким как преждевременные роды, пороки развития плода. Тем не менее, гипотиреоз, вызванный лечением неадекватными дозами, может привести к невынашиванию беременности.

Тиамазол проникает через плацентарный барьер и в крови плода может достигать такой же концентрации, что и у матери. В связи с этим, при беременности препарат должен назначаться после полной оценки пользы и риска его применения в минимально эффективной дозе (до 10 мг/сут) без дополнительного приема левотироксина.

Дозы тиамазола, значительно превышающие рекомендованные, могут вызывать образование зоба и гипотиреоз у плода, а также пониженную массу тела при рождении.

В период лактации лечение тиреотоксикоза препаратом Тирозол® при необходимости может быть продолжено. Так как тиамазол проникает в грудное молоко и может достигать в нем концентрации, соответствующей уровню его в крови у матери, у новорожденного возможно развитие гипотиреоза.

Необходимо регулярно контролировать функцию щитовидной железы у новорожденных.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, после еды, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости.

Суточную дозу назначают в один прием или разделяют на 2–3 разовые дозы. В начале лечения разовые дозы применяются в течение дня в строго определенное время.

Поддерживающую дозу следует принимать в 1 прием после завтрака.

Тиреотоксикоз: в зависимости от тяжести заболевания — 20–40 мг/сут Тирозола® в течение 3–6 нед. После нормализации функции щитовидной железы (обычно через 3–8 нед) переходят на прием поддерживающей дозы 5–20 мг/сут. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина.

При подготовке к хирургическому лечению тиреотоксикоза: назначают 20–40 мг/сут до достижения эутиреоидного состояния. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина.

С целью сокращения времени, необходимого для подготовки к операции, дополнительно назначают β -адреноблокаторы и препараты йода.

При подготовке к лечению радиоактивным йодом: 20–40 мг/сут до достижения эутиреоидного состояния.

Терапия в латентный период действия радиоактивного йода: в зависимости от тяжести заболевания — по 5–20 мг до наступления действия радиоактивного йода (4–6 мес).

Длительная тиреостатическая поддерживающая терапия: 1,25; 2,5; 10 мг/сут с дополнительным приемом небольших доз левотироксина. При лечении тиреотоксикоза длительность терапии составляет от 1,5 до 2 лет.

Профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств) при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе: 10–20 мг/сут Тирозола® и 1 г калия перхлората в день в течение 8–10 дней перед приемом йодсодержащих средств.

Дозировка у детей. Не рекомендован к применению у детей от рождения до 2 лет. Детям от 3 до 17 лет препарат Тирозол® назначают в начальной дозе — по 0,3–0,5 мг/кг ежедневно; максимально рекомендованная доза для детей с массой тела более 80 кг — 40 мг/сут.

Поддерживающая доза — по 0,2–0,3 мг/кг, при необходимости дополнительно назначают левотироксин.

Дозировка у беременных. Беременным назначают в максимально низких дозах: разовая доза — 2,5 мг, суточная — 10 мг.

При печеночной недостаточности назначают минимально эффективную дозу препарата под тщательным врачебным контролем.

При лечении тиреотоксикоза длительность терапии составляет от 1,5 до 2 лет.

При подготовке к операции пациентов с тиреотоксикозом лечение препаратом проводится до достижения эутиреоидного состояния в течение 3–4 нед до запланированного дня операции (в отдельных случаях — длительное) и заканчивается за день до нее.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом.

Очень часто — $\geq 1/10$; часто — $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто — $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редко — $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко — $1/10\ 000$.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: нечасто — агранулоцитоз. Его симптомы (см. «Особые указания») могут появиться даже спустя недели и месяцы после начала лечения и привести к необходимости отмены препарата; очень редко — генерализованная лимфаденопатия, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны эндокринной системы: очень редко — инсулиновый аутоиммунный синдром с гипогликемией.

Со стороны нервной системы: редко — обратимое изменение вкусовых ощущений, головокружение; очень редко — неврит, полинейропатия.

Со стороны ЖКТ: очень редко — увеличение слюнных желез, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — холестатическая желтуха и токсический гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — аллергические кожные реакции (зуд, покраснение, высыпания); очень редко — генерализованные высыпания на коже, алопеция, волчаночноподобный синдром.

Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани: часто — медленно прогрессирующая артралгия без клинических признаков артрита.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: редко — повышение температуры, слабость, увеличение массы тела.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При назначении препарата после применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств в высокой дозе возможно ослабление действия Тирозола®.

Недостаток йода повышает действие Тирозола®.

У пациентов, принимающих Тирозол® для лечения тиреотоксикоза, после достижения эутиреоидного состояния, т.е. нормализации содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови, может возникнуть необходимость уменьшения принимаемых доз сердечных гликозидов (дигоксина и дигитоксина), аминофиллина, а также увеличения принимаемых доз варфарина и других антикоагулянтов — производных кумарина и индандиола (фармакодинамическое взаимодействие).

Препараты лития, β-адреноблокаторы, резерпин, амиодарон повышают эффект тиамазола (требуется коррекция дозы).

При одновременном применении с сульфаниламидами, метамизолом натрия и миелотоксическими ЛС повышается риск развития лейкопении.

Лейкоген и фолиевая кислота при одновременном применении с тиамазолом уменьшают риск развития лейкопении.

Гентамицин усиливает антитиреоидное действие тиамазола.

Данных о влиянии других ЛС на фармакокинетику и фармакодинамику препарата нет. Однако следует иметь в виду, что при тиреотоксикозе ускорятся метаболизм и элиминация веществ. Поэтому в ряде случаев необходимо корректировать дозу других препаратов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при длительном приеме высоких доз препарата возможно развитие субклинического и клинического гипотиреоза, а также увеличение размеров щитовидной железы вследствие повышения уровня ТТГ. Этого можно избежать путем снижения дозы препарата до достижения состояния эутиреоза или, если это необходимо, — дополнительным назначением препаратов левотироксина. Как правило, после отмены препарата Тирозол® наблюдается спонтанное восстановление функции щитовидной железы. Прием очень высоких доз тиамазола (около 120 мг/сут) может приводить к развитию миелотоксических эффектов. Такие дозы препарата должны применяться только по специальным показаниям (тяжелые формы заболевания, тиреотоксический криз).

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, симптоматическая терапия, при необходимости — перевод на антитиреоидный препарат другой группы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Пациентам со значительным увеличением щитовидной железы, суживающей просвет трахеи, Тирозол® назначают временно в комбинации с левотироксином натрия, т.к. при длительном применении возможно увеличение зоба и еще большее сдавление трахеи. Необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентом (контроль уровня ТТГ, трахеального просвета). В период лечения препаратом необходим регулярный контроль картины периферической крови.

Тиамазол и производные тиомочевин могут снижать чувствительность ткани щитовидной железы к лучевой терапии. Если во время лечения препаратом внезапно появляются боли в горле, затрудненное глотание, повышение температуры тела, признаки стоматита или фурункулез (возможные симптомы агранулоцитоза) следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

При появлении во время лечения подкожных кровоизлияний или кровотечений неясного генеза, генерализованной кожной сыпи и зуда, упорной тошноты или рвоты, желтухи, сильных эпигастральных болей и выраженной слабости требуется отмена препарата. В случае раннего прекращения лечения возможен рецидив заболевания. Появление или ухудшение течения эндокринной офтальмопатии не является побочным действием лечения препаратом Тирозол®, проводимого должным образом. В редких случаях после окончания лечения может возникнуть поздний гипотиреоз, который не является побочным действием препарата, а связан с воспалительными и деструктивными процессами в ткани щитовидной железы, протекающими в рамках основного заболевания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тиамазол не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. По 10 или 25 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2, 4, 5 или 10 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ТРЕНТАЛ® (TRENTAL®)

ТРЕНТАЛ® 400 (TRENTAL® 400)

Пентоксифиллин* 528

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)



табл. пролонгированного действия, п.п.о. 400 мг, бл. 10, пач. картон. 2
Трентал® 400

Общее описание

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Трентал®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, расщелимой в кишечнике . . . 1 табл.
активное вещество:

пентоксифиллин 100 мг

вспомогательные вещества: лактоза; крахмал; тальк; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат
оболочка: метакриловой кислоты сополимер; натрия гидроксид; макрогол (полиэтиленгликоль) 8000; тальк; титана диоксид (E171)

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мл

T

активное вещество:

пентоксифиллин 20 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид; вода для инъекций

Трентал® 400

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой. . . . 1 табл.

активное вещество:

пентоксифиллин 400 мг

вспомогательные вещества: повидон (ПВП); гизтеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); тальк; магния стеарат

оболочка пленочная: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); бензиловый спирт; титана диоксид; тальк; макрогол (полиэтиленгликоль) 6000

ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Трентал®

Таблетки по 100 мг: круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой белого цвета.

Раствор для инфузий: почти прозрачный, бесцветный.

Трентал® 400

Таблетки пролонгированного действия: продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. С одной стороны таблетки — гравировка «АТА»

ФАРМАКОДИНАМИКА. Трентал® улучшает реологические свойства крови (текучесть) за счет воздействия на патологически измененную деформируемость эритроцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов и снижая повышенную вязкость крови. Трентал® улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения.

В качестве активного действующего вещества Трентал® содержит производное ксантина — пентоксифиллин. Механизм его действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ в клетках глад-

кой мускулатуры сосудов и форменных элементов крови.

Оказывая слабое миотропное сосудорасширяющее действие, пентоксифиллин несколько уменьшает ОПСС и незначительно расширяет коронарные сосуды.

Лечение Тренталом® приводит к улучшению симптоматики при нарушении мозгового кровообращения.

Успех лечения при окклюзионном поражении периферических артерий (например перемежающейся хромоте) проявляется в удлинении дистанции ходьбы, устранении ночных судорог в икроножных мышцах и исчезновении болей в покое.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Таблетки 100, 400 мг

После перорального приема пентоксифиллин быстро и почти полностью всасывается.

После почти полной абсорбции пентоксифиллин метаболизируется. Абсолютная биодоступность исходной субстанции составляет $(19 \pm 13)\%$. Основной активный метаболит 1-(5-гидроксигексил)-3,7-диметилксантин (метаболит-1) имеет концентрацию в плазме крови, в 2 раза превышающую исходную концентрацию пентоксифиллина.

$T_{1/2}$ пентоксифиллина после перорального введения составляет 1,6 ч.

Пентоксифиллин полностью метаболизируется, более чем 90% выводится через почки в форме неконъюгированных водорастворимых метаболитов. Выведение метаболитов задерживается у больных с нарушенной функцией почек.

У больных с нарушением функции печени $T_{1/2}$ пентоксифиллина удлинняется и абсолютная биодоступность возрастает.

Раствор для инфузий

Пентоксифиллин интенсивно метаболизируется в эритроцитах и печени. Среди наиболее известных метаболитов — метаболит-1 (М-1; гидрокси-

пентоксифиллин) образуется за счет расщепления, а метаболит-4 (М-IV) и метаболит-5 (М-V; карбоксипентоксифиллин) — за счет окисления основного вещества. М-I имеет такую же фармакологическую активность, как пентоксифиллин. Более 90% принятой дозы пентоксифиллина выводится через почки и 3–4% — с калом.

$T_{1/2}$ пентоксифиллина после в/в введения 100 мг составлял примерно 1,1 ч. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени $T_{1/2}$ пентоксифиллина увеличивается. Пентоксифиллин имеет большой объем распределения (168 л после 30 мин инфузии 200 мг) и высокий клиренс, составляющий примерно 4500–5100 мл/мин. Пентоксифиллин и его метаболиты не связываются с белками плазмы крови. При тяжелом нарушении функции почек выведение метаболитов замедлено.

ПОКАЗАНИЯ

- нарушения периферического кровообращения атеросклеротического генеза (например «перемежающаяся» хромота, диабетическая ангиопатия), трофические нарушения (например трофическая язва голени, гангрена); обморожения, посттромботический синдром и др. (при применении раствора для инфузий);
- нарушения мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, как, например, нарушение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти), ишемические и постинсультные состояния;
- нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза;
- отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижение слуха.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Таблетки 100 мг и 400 мг

- повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилк-

сантинам или к любому из компонентов препарата;

- массивные кровотечения, обширные кровоизлияния в сетчатку глаза, кровоизлияния в мозг;
- острый инфаркт миокарда;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью:

- тяжелые сердечные аритмии (риск ухудшения аритмии);
- артериальная гипотензия (риск дальнейшего снижения АД, см. раздел «Способ применения и дозы»);
- хроническая сердечная недостаточность;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- нарушенная функция почек (Cl креатинина ниже 30 мл/мин) (риск аккумуляции и повышенный риск развития побочных эффектов, см. раздел «Способ применения и дозы»);
- тяжелые нарушения функции печени (риск аккумуляции и повышенный риск побочных эффектов, см. раздел «Способ применения и дозы»);
- после недавно перенесенных оперативных вмешательств;
- повышенная склонность к кровоточивости, например в результате использования антикоагулянтов или при нарушениях в системе свертывания крови (риск развития более тяжелых кровотечений).

Раствор для инфузий

- повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилк-сантинам или к любому из компонентов препарата;
- массивные кровотечения, обширные кровоизлияния в сетчатку глаза, кровоизлияния в мозг;
- острый инфаркт миокарда;
- тяжелые аритмии;
- тяжелые атеросклеротические поражения коронарных или мозговых артерий;

- неконтролируемая артериальная гипотензия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью:

- артериальная гипотензия (риск снижения АД);
- хроническая сердечная недостаточность;
- нарушенная функция почек (С_л креатинина ниже 30 мл/мин) (риск кумуляции и повышенный риск развития побочных эффектов);
- тяжелые нарушения функции печени (риск кумуляции и повышенный риск побочных эффектов);
- повышенная склонность к кровоточивости, в т.ч. в результате использования антикоагулянтов или при нарушениях в системе свертывания крови (риск развития более тяжелых кровотечений);
- после недавно перенесенных оперативных вмешательств.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И

ДОЗЫ. Трентал®

Трентал® 400

Таблетки 100, 400 мг

Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного.

Внутрь, проглатывая целиком, во время или сразу после приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Обычная доза — по 1 табл. Трентала® 100 мг 3 раза в сутки с последующим медленным повышением дозы до 200 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная разовая доза — 400 мг.

Обычная доза — по 1 табл. Трентал® 400 мг 2–3 раза в сутки.

Максимальная суточная доза — 1200 мг. У пациентов с нарушенной

функцией почек (С_л креатинина <30 мл/мин) дозировка может быть снижена до 1–2 табл. в сутки.

Трентал®

Раствор для инфузий

Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного.

В/в, капельно, доза и способ назначения определяются тяжестью нарушений кровообращения, а также на основе индивидуальной переносимости препарата.

Обычная доза составляет две в/в инфузии в день (утром и днем), каждая из которых содержит 200 мг пентоксифиллина (2 амп. по 5 мл) или 300 мг пентоксифиллина (3 амп. по 5 мл) в 250 мл или 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или раствора Рингера. Совместимость с другими инфузионными растворами должна тестироваться отдельно; использовать можно только прозрачные растворы.

Пентоксифиллин (100 мг) должен вводиться, по меньшей мере, в течение 60 мин. В зависимости от сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность) может возникнуть необходимость в уменьшении вводимых объемов. В таких случаях рекомендуется использовать специальный инфузатор для контролируемой инфузии.

После дневной инфузии может быть назначено дополнительно 2 табл. Трентала® 400 мг. Если 2 инфузии разделены более длительным интервалом, то 1 табл. Трентала 400 мг из дополнительно назначенных двух, может быть принята ранее (приблизительно в полдень).

Если в силу клинических условий, выполнение в/в инфузии возможно лишь 1 раз в день, дополнительно после нее может быть назначено 3 табл. Трентала® 400 мг (в полдень — 2 табл. и вечером — 1 табл.). Длительная в/в инфузия Трентала — в течение 24 ч показана в более тяжелых случаях, особенно у пациентов с сильными бо-

лями в покое, с гангреной или трофическими язвами (III–IV стадии по Фонтену).

Доза Трентала®, вводимая парентерально в течение 24 ч, как правило, не должна превышать 1200 мг пентоксифиллина, при этом индивидуальная доза может быть подсчитана по формуле: 0,6 мг пентоксифиллина на кг массы в час. Суточная доза, подсчитанная таким образом, будет составлять 1000 мг пентоксифиллина — для больного с массой 70 кг и 1150 мг пентоксифиллина — для больного весом 80 кг. У пациентов с почечной недостаточностью (С1 креатинина <30 мл/мин) необходимо снизить дозировку на 30–50%, что зависит от индивидуальной переносимости препарата больным.

Для всех лекарственных форм дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Уменьшение дозы, с учетом индивидуальной переносимости, необходимо у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Лечение может быть начато малыми дозами у пациентов с низким АД, а также у лиц, находящихся в группе риска ввиду возможного снижения АД (пациенты с тяжелой формой ИБС или с гемодинамически значимыми стенозами сосудов головного мозга). В этих случаях доза может быть увеличена только постепенно.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Для всех лекарственных форм:

В случаях, когда Трентал® используется в больших дозах или при высокой скорости инфузий, иногда могут возникнуть следующие побочные эффекты:

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, тревожность, нарушения сна, судороги.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: гиперемия кожи лица, приливы крови к

лицу и верхней части грудной клетки, отеки, повышенная ломкость ногтей.

Со стороны пищеварительной системы: ксеростомия, анорексия, атония кишечника.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, аритмия, кардиалгия, прогрессирование стенокардии, снижение АД.

Со стороны системы гемостаза и органов кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения; панцитопения, кровотечения из сосудов кожи, слизистых оболочек, желудка, кишечника, гипопфибриногенемия.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, скотома.

Аллергические реакции: зуд, гиперемия кожи, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Очень редко встречаются случаи развития асептического менингита, внутрипеченочного холестаза и повышение активности «печеночных» трансаминаз, ЩФ.

Для таблеток дополнительно:

Со стороны пищеварительной системы: чувство давления и переполнения в области желудка, тошнота, рвота, диарея.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Для всех лекарственных форм

Пентоксифиллин способен усиливать действие средств, снижающих АД (ингибиторы АПФ, нитраты).

Пентоксифиллин может усиливать действие ЛС, влияющих на свертывающую систему крови (непрямые и прямые антикоагулянты, тромболитики), антибиотиков (в т.ч. цефалоспоринов).

Циметидин повышает концентрацию пентоксифиллина в плазме (риск возникновения побочных эффектов).

Совместное назначение с другими ксантинами может приводить к чрезмерному нервному возбуждению.

Сахароснижающее действие инсулина или пероральных антидиабетиче-

ских средств может быть усилено при приеме пентоксифиллина (повышенный риск развития гипогликемии). Необходим строгий контроль за такими пациентами.

У некоторых пациентов одновременный прием пентоксифиллина и теофиллина может привести к увеличению уровня теофиллина. Это может привести к увеличению или усилению побочных действий, связанных с теофиллином.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Таблетки 100, 400 мг*

Симптомы: головокружение, позывы на рвоту, падение АД, тахикардия, аритмия, покраснение кожных покровов, потеря сознания, озноб, арефлексия, тонико-клонические судороги.

Раствор для инфузий

Симптомы: слабость, потливость, тошнота, цианоз, головокружение, снижение АД, тахикардия, обморочное состояние, сонливость или возбуждение, аритмия, гипертермия, арефлексия, потеря сознания, тонико-клонические судороги, признаки желудочно-кишечного кровотечения (рвота типа кофейной гущи).

Лечение: симптоматическое, особое внимание должно быть направлено на поддержание АД и функции дыхания. Судорожные припадки снимают введением диазепам.

При появлении первых признаков передозировки (повышенная потливость, тошнота, цианоз) немедленно прекращают прием препарата. Обеспечивают более низкое положение головы и верхней части туловища. Следят за свободной проходимость дыхательных путей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение следует проводить под контролем АД. У больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства, назначение больших доз может вызвать выраженную гипогликемию (требуется коррекция дозы).

При назначении одновременно с антикоагулянтами необходимо тщательно следить за показателями свертывающей системы крови.

У пациентов, недавно перенесших оперативное вмешательство, необходим систематический контроль уровня гемоглобина и гематокрита.

Вводимая доза должна быть уменьшена у больных с низким и нестабильным АД.

У пожилых людей может потребоваться уменьшение дозы (повышение биодоступности и снижение скорости выведения).

Безопасность и эффективность пентоксифиллина у детей изучены недостаточно.

Курение может снижать терапевтическую эффективность препарата.

Совместимость раствора пентоксифиллина с инфузионным раствором следует проверять в каждом конкретном случае.

При проведении в/в инфузий больной должен находиться в положении лежа.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 100 мг.* В блистере 10 шт; в пачке картонной 6 блистеров.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий. В ампулах по 5 мл. В пачке картонной 5 амп.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг. В блистере 10 шт; в пачке картонной 2 блистера.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Триамцинолон*
(Triamcinolone*)

 *Синонимы*

Полькортолон: табл.

(Pabianickie Zakłady

Farmaceutyczne Polfa S.A.)..... 528

ФИНЛЕПСИН® РЕТАРД (FINLEPSIN® RETARD)

Карбамазепин* 296

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
(Израиль)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки пролонгированного действия 1 табл.

активное вещество:

карбамазепин 200 мг
400 мг

вспомогательные вещества: Eudragit® RS30D (этилакрилата, метилметакрилата и триметиламмонийэтилметакрилата сополимер (1:2:0,1) — 11/22 мг; триацетин — 2,2/4,4 мг; тальк — 15,6/31,2 мг; Eudragit® L30D-55 (метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер) — 35/70 мг; МКЦ — 21,8/43,6 мг; кросповидон — 12,4/24,8 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,33/2,66 мг; магния стеарат — 0,67/1,34 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки пролонгированного действия 200 мг:

от белого до желтоватого оттенка цвета, округлые плоские, со скошенными краями, с крестообразными линиями разлома на обеих сторонах и 4-мя зарубками на боковой поверхности.

Таблетки пролонгированного действия 400 мг: от белого до желтоватого оттенка цвета, округлые плоские, со скошенными краями, с крестообразными линиями разлома на обеих сторонах и 4-мя зарубками на боковой поверхности.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Противопоэпилептическое средство (производное дибензазепина), оказывающее также антидепрессивное, антипсихотическое и антидиуретическое действие, обладает анальгезирующим действием у больных с невралгией.



табл. пролонг. 200 мг,
бл. 10, пач. картон. 5
табл. пролонг. 400 мг,
бл. 10, пач. картон. 5
Финлепсин® ретард

Механизм действия связан с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации мембраны перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов. Предотвращает повторное образование Na^+ -зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах. Снижает высвобождение возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты — глутамата, повышает сниженный судорожный порог ЦНС и, таким образом, уменьшает риск развития эпилептического приступа. Увеличивает проводимость K^+ , модулирует потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, что также может вносить вклад в противосудорожное действие препарата.

Эффективен при фокальных (парциальных) эпилептических приступах (простых и комплексных), сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, при генерализованных тонико-клонических эпилептических приступах, а также при комбинации указанных типов приступов (обычно неэффектив-



вен при малых приступах — *petit mal*, абсансах и миоклонических приступах). У пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков) отмечено положительное влияние на симптомы тревожности и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. Влияние на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависит от дозы. Начало противосудорожного эффекта варьирует от нескольких часов до нескольких дней (иногда до 1 мес вследствие аутоиндукции метаболизма).

При эссенциальной и вторичной невралгии тройничного нерва карбамазепин в большинстве случаев предупреждает появление болевых приступов. Ослабление болей при невралгии тройничного нерва отмечается через 8–72 ч.

При синдроме алкогольной абстиненции повышает порог судорожной готовности, который в данном состоянии обычно снижен, и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома (повышенная возбудимость, тремор, нарушение походки). Антипсихотическое (антиманиакальное) действие развивается через 7–10 дней, может быть обусловлено угнетением метаболизма дофамина и норадреналина.

Пролонгированная лекарственная форма обеспечивает поддержание более стабильной концентрации карбамазепина в крови при приеме 1–2 раза в сутки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция — медленная, но полная (прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания). После однократного приема таблетки $C_{\max}$ достигается через 32 ч. Среднее значение $C_{\max}$ неизмененного активного вещества после однократного приема 400 мг карбамазепина составляет около 2,5 мкг/мл. C_{ss} препарата в плазме достигаются через 1–2 нед (скорость достижения зависит от индивидуаль-

ных особенностей метаболизма: аутоиндукция ферментных систем печени, гетероиндукция другими, одновременно применяемыми, ЛС), а также от состояния пациента, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные индивидуальные различия значений C_{ss} в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17–50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) составляют около 30% от концентрации карбамазепина. Связь с белками плазмы у детей — 55–59%, у взрослых — 70–80%. Кажущийся V_d — 0,8–1,9 л/кг. В спинномозговой жидкости и слюне создаются концентрации, пропорциональные количеству несвязанного с белками активного вещества (20–30%). Проникает через плацентарный барьер. Концентрация в грудном молоке составляет 25–60% от таковой в плазме. Метаболизируется в печени, преимущественно по эпоксидному пути с образованием основных метаболитов — активного карбамазепин-10,11-эпоксида и неактивного конъюгата с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 (CYP3A4). В результате этих метаболических реакций образуется также метаболит 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан, обладающий слабой фармакологической активностью. Карбамазепин может индуцировать собственный метаболизм. $T_{1/2}$ после приема внутрь разовой дозы составляет 60–100 ч (в среднем около 70 ч), при продолжительном приеме $T_{1/2}$ уменьшается за счет аутоиндукции ферментных систем печени. После однократного приема карбамазепина внутрь 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% с калом; при этом около 2% принятой дозы выводится с мочой в виде неизмененного карбама-

зепина, около 1% — в виде 10,11-эпоксидного метаболита.

Данных, свидетельствующих о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста, нет.

ПОКАЗАНИЯ

- эпилепсия: первично-генерализованные припадки (за исключением абсансов), парциальные формы эпилепсии (простые и сложные припадки), вторично-генерализованные припадки;
- невралгия тройничного нерва;
- идиопатическая глоссофарингеальная невропатия;
- боли при поражениях периферических нервов при сахарном диабете, боли при диабетической нейропатии;
- эпилептиформные судороги при рассеянном склерозе, спазмы лицевых мышц при невралгии тройничного нерва, тонические судороги, приступообразные нарушения речи и движений (пароксизмальная дизартрия и атаксия), пароксизмальные парестезии и приступы боли;
- синдром алкогольной абстиненции (тревога, судороги, гипервозбудимость, нарушения сна);
- психотические расстройства (аффективные и шизоаффективные расстройства, психозы, нарушения лимбической системы).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к карбамазепину и другим компонентам препарата, а также к трициклическим антидепрессантам;
- нарушения костномозгового кроворащения (анемия, лейкопения);
- острая перемежающаяся порфирия (в т.ч. в анамнезе);
- атриовентрикулярная блокада;
- одновременное назначение препаратов лития и ингибиторов МАО.

С осторожностью: декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; гипонатриемия разведения (синдром гиперсекреции АДГ, гипопи-

туитаризм, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников); недостаточность функции печени и почек; пациенты пожилого возраста; активный алкоголизм (усиливается угнетение ЦНС, усиливается метаболизм карбамазепина); угнетение костномозгового кроветворения на фоне приема лекарств (в анамнезе); гиперплазия предстательной железы; повышение внутриглазного давления; комбинация с седативно-снотворными средствами.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Женщинам репродуктивного возраста Финлепсин® ретард по возможности назначается в виде монотерапии, в минимально эффективной дозе, т.к. частота врожденных аномалий новорожденных от матерей, принимавших комбинированное противосудорожное лечение, выше, чем при монотерапии.

При наступлении беременности необходимо сопоставить ожидаемую пользу терапии и возможные осложнения, особенно в I триместре беременности. Известно, что дети матерей, страдающих эпилепсией, предрасположены к нарушениям внутриутробного развития, включая пороки развития. Финлепсин® ретард способен повышать риск возникновения этих нарушений. Имеются единичные сообщения о случаях врожденных заболеваний и пороков развития, включая незаращение дужек позвонков (*spina bifida*).

Противосудорожные средства усиливают дефицит фолиевой кислоты, часто наблюдающийся во время беременности, что может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей, поэтому до наступления планируемой беременности и во время беременности рекомендуется прием фолиевой кислоты. С целью профилактики геморрагических осложнений у новорожденных, женщинам в последние недели бере-



менности, а также новорожденным рекомендуется назначать витамин К. Карбамазепин проникает в грудное молоко, поэтому следует сопоставить пользу и возможные неблагоприятные последствия грудного вскармливания в условиях продолжающейся терапии. При продолжении грудного вскармливания на фоне приема препарата следует установить наблюдение за ребенком в связи с возможностью развития побочных реакций (например выраженной сонливости, аллергических кожных реакций).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Взрослые. *Внутрь*, во время или после еды, запивая достаточным количеством жидкости. Для удобства применения таблетку (а также ее половину или четверть) можно предварительно растворить в воде или соке, т.к. свойство пролонгированного высвобождения действующего вещества после растворения таблетки в жидкости сохраняется. Диапазон применяемых доз составляет 400–1200 мг/сут, которые распределяют на 1–2 приема в день. Максимальная суточная доза не должна превышать 1600 мг.

Эпилепсия

В тех случаях, когда это возможно, Финлепсин® ретард следует назначать в виде монотерапии. Лечение начинают с применения небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта. При соединении Финлепсина® ретард к уже проводящейся противосудорожной терапии следует проводить постепенно, при этом дозы применяемых препаратов не меняют или, при необходимости, корректируют. Если больной забыл своевременно принять очередную дозу препарата, следует принять пропущенную дозу сразу, как только это упущение стало замеченным, при этом нельзя принимать двойную дозу препарата.

Взрослые. Начальная доза — 200–400 мг/сут, затем дозу постепенно повышают до достижения оптимального эффекта. Поддерживающая доза — 800–1200 мг/сут, которые распределяют на 1–2 приема в сутки.

Дети. Начальная доза для детей от 6 до 15 лет — 200 мг/сут, затем дозу постепенно повышают на 100 мг/сут до достижения оптимального эффекта. Поддерживающие дозы для детей 6–10 лет — 400–600 мг/сут (в 2 приема); для детей 11–15 лет — 600–1000 мг/сут (в 2 приема).

Рекомендуется следующая схема дозирования:

	Начальная доза ежедневно*	Поддерживающая доза ежедневно*
Взрослым	по 200–300 мг вечером	по 200–600 мг утром по 400–600 мг вечером
Детям от 6 до 10 лет	по 200 мг вечером	по 200 мг утром по 200–400 мг вечером
Детям от 11 до 15 лет	по 200 мг вечером	по 200–400 мг утром по 400–600 мг вечером

Длительность применения зависит от показаний и индивидуальной реакции больного на лечение. Решение о переводе больного на Финлепсин® ретард, длительности его применения и отмене лечения принимается врачом индивидуально. Возможность снижения дозы препарата или прекращения лечения рассматривается по прошествии 2–3-летнего периода полного отсутствия припадков. Лечение прекращают, постепенно снижая дозу препарата в течение 1–2 лет, под контролем ЭЭГ. У детей при снижении суточной дозы препарата следует учитывать увеличение массы тела с возрастом.

Невралгия тройничного нерва, идиопатическая глоссофарингеальная невралгия

Начальная доза составляет 200–400 мг/сут, которые распределяют на 2 приема. Начальную дозу повышают

вплоть до полного исчезновения болей, в среднем до 400–800 мг/сут. После этого у определенной части больных лечение можно продолжать более низкой поддерживающей дозой 400 мг. Больным пожилого возраста и больным, чувствительным к карбамазепину, Финлепсин® ретард назначают в начальной дозе, составляющей 200 мг 1 раз в сутки.

Боли при диабетической нейропатии

Средняя суточная доза — 200 мг утром и 400 мг вечером. В исключительных случаях Финлепсин® ретард можно назначать в дозе по 600 мг 2 раза в сутки.

Лечение алкогольной абстиненции в условиях стационара

Средняя суточная доза — 600 мг (200 мг утром и 400 мг вечером). В тяжелых случаях в первые дни дозу можно повышать до 1200 мг/сут, которые распределяют на 2 приема.

При необходимости Финлепсин® ретард можно комбинировать с другими веществами, применяемыми для лечения алкогольной абстиненции, кроме седативно-снотворных средств.

В ходе лечения необходимо регулярно контролировать содержание карбамазепина в плазме крови.

В связи с возможным развитием побочных действий со стороны центральной и вегетативной нервной системы за больными устанавливают тщательное наблюдение в условиях стационара.

Эпилептиформные судороги при рассеянном склерозе

Средняя суточная доза — 200–400 мг 2 раза в сутки.

Лечение и профилактика психозов

Начальная и поддерживающая дозы, как правило, одинаковы — 200–400 мг/сут. При необходимости дозу можно повышать до 400 мг 2 раза в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При оценке частоты встречаемости различных побочных реакций использо-

ваны следующие градации: очень часто (10% и более); часто (1–10%); иногда (0,1–1%); редко (0,01–0,1%); очень редко (менее 0,01%).

Развитие побочных реакций со стороны ЦНС может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентрации карбамазепина в плазме крови.

Со стороны ЦНС: часто — головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость, головная боль, парез accommodation; иногда — аномальные непроизвольные движения (например тремор, «порхающий» тремор — *asterixis*, дистония, тики); нистагм; редко — галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, снижение аппетита, беспокойство, агрессивное поведение, психомоторное возбуждение, дезориентация, активация психоза, орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например дизартрия или невнятная речь), хореоатетонидные расстройства, периферический неврит, парестезии, мышечная слабость и симптомы пареза. Роль препарата в развитии злокачественного нейроролентического синдрома, особенно в сочетании совместно с нейролептиками, остается невыясненной.

Аллергические реакции: часто — крапивница; иногда — эритродермия, мультиорганные реакции гиперчувствительности замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом (в т.ч. узловая эритема, как проявление кожного васкулита), лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленоомегалией и измененными показателями функции печени (указанные проявления встречаются в различных комбинациях), могут также вовлекаться и другие органы (например легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка), асептический менингит с миоклоу-



Совместное применение индукторов СУРЗА4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина, снижению концентрации карбамазепина в плазме крови и уменьшению терапевтического эффекта, напротив, их отмена может снижать скорость биотрансформации карбамазепина и приводить к повышению его концентрации.

Повышают концентрацию карбамазепина в плазме верапамил, дилтиазем, фелодипин, декстропропаксифен, виллоказин, флуоксетин, флувоксамин, циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); макролиды (эритромицин, джозамицин, кларитромицин, тролеандомицин); азолы (итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, изониазид, пропаксифен, грейпфрутовый сок, ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ-инфекции (например ритонавир) — требуется коррекция режима дозирования или мониторирование концентрации карбамазепина в плазме.

Фелбамат снижает концентрацию карбамазепина в плазме и повышает концентрацию карбамазепина-10,11-эпоксида, при этом возможно одновременное снижение концентрации в сыворотке фелбамата.

Концентрацию карбамазепина снижают фенобарбитал, фенитоин, примидон, метсуксимид, фенсуксимид, теofilлин, рифампицин, цисплатин, доксорубин, возможно клоназепам, вальпромид, вальпроевая кислота, окскарбазепин и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Существует возможность вытеснения вальпроевой кислотой и примидоном карбамазепина из связи с белками плазмы и повышении концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепина-10,11-эпоксида). При сочетанном применении финлепсина с вальпроевой кислотой в исключительных случаях может на-

ступить кома и спутанность сознания. Изотретиноин изменяет биодоступность и/или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида (необходим мониторинг концентрации карбамазепина в плазме).

Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме (уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты) и потребовать коррекцию доз следующих препаратов: клобазама, клоназепама, дигоксина, этосуксимида, примидона, вальпроевой кислоты, алпрозолама, ГКС (преднизолона, дексаметазона), циклоспорина, тетрациклинов (доксциклин), галоперидола, метадона, пероральных препаратов, содержащих эстрогены и/или прогестерон (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), теofilлина, пероральных антикоагулянтов (варфарина, фенпрокумона, дикумарола), ламотриджина, топирамата, трициклических антидепрессантов (имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, клонипрамина), клозапина, фелбамата, тиагабина, окскарбазепина, ингибиторов протеаз, применяемых при терапии ВИЧ-инфекции (индинавира, ритонавира, саквинавира), БКК (группа дигидропиридина, например фелодипин), итраконазола, левотироксина, мидазолама, оланзапина, празиквантела, рисперидона, трамадола, зипрасидона.

Существует возможность повышения или снижения фенитоина в плазме крови на фоне карбамазепина и повышения уровня мефенитоина. При одновременном применении карбамазепина и препаратов лития могут усиливаться нейротоксические влияния обоих активных веществ.

Тетрациклины могут ослаблять терапевтический эффект карбамазепина. При совместном применении с парацетамолом повышается риск его токсического влияния на печень и снижается терапевтическая эффективность (ускорение метаболизма парацетамола).



Одновременное назначение карбамазепина с фенотиразином, пимозидом, тиоксантенами, молиндонем, галоперидолом, мапротилином, клозапином и трициклическими антидепрессантами приводит к усилению угнетающего действия на ЦНС и ослаблению противосудорожного эффекта карбамазепина.

Ингибиторы МАО увеличивают риск развития гиперпиретических кризов, гипертонических кризов, судорог, смертельного исхода (перед назначением карбамазепина ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 нед или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок).

Одновременное назначение с диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может приводить к гипонатриемии, сопровождающейся клиническими проявлениями.

Ослабляет эффекты недеполяризующих миорелаксантов (панкурония). В случае применения такой комбинации может возникнуть необходимость повышения дозы миорелаксантов, при этом необходим тщательный мониторинг состояния пациента в связи с возможностью более быстрого прекращения действия миорелаксантов. Карбамазепин снижает переносимость этанола.

Миелотоксические лекарственные препараты усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, гормональных контрацептивных препаратов, фолиевой кислоты, празиквантела, может усиливать элиминацию гормонов щитовидной железы.

Ускоряет метаболизм средств для наркоза (энфлуран, галотан, фторотан) и повышает риск развития гепатотоксичных эффектов; усиливает образование нефротоксичных метаболитов метоксифлурана. Усиливает гепатотоксическое действие изониазида.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* возникающие при передозировке симптомы обычно отражают нарушения со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

ЦНС и органы чувств: угнетение функций ЦНС, дезориентация, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома, затуманенность зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (вначале), гипорефлексия (позже), судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, снижение АД, иногда повышение АД, нарушения внутрижелудочковой проводимости с расширением комплекса QRS, обмороки, остановка сердца.

Дыхательная система: угнетение дыхания, отек легких.

Пищеварительная система: тошнота и рвота, задержка эвакуации пищи из желудка, снижение моторики толстой кишки.

Мочевыделительная система: задержка мочи, олигурия или анурия, задержка жидкости, гипонатриемия.

Лабораторные показатели: лейкоцитоз или лейкопения, гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, гипергликемия и глюкозурия, повышение мышечной фракции креатинфосфокиназы.

Лечение: специфический антидот отсутствует. Необходимо симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторингирование функций сердца, температуры тела, корнеальных рефлексов, функции почек и мочевого пузыря, коррекция электролитных расстройств. Необходимо определение концентрации карбамазепина в плазме для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки, промывание желудка, назначение активированного угля. Поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсро-

ченному всасыванию на 2 и 3 сутки и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления). Форсированный диурез, гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны, однако, диализ показан при сочетании тяжелого отравления и почечной недостаточности. У детей может возникнуть потребность в гемотранфузии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Монотерапию эпилепсии начинают с назначения низкой начальной дозы, постепенно повышая ее до достижения желаемого терапевтического эффекта.

При подборе оптимальной дозы целесообразно определять концентрацию карбамазепина в плазме крови, в особенности при комбинированной терапии. В отдельных случаях оптимальная доза может значительно отклоняться от рекомендуемой начальной и поддерживающей дозы, например в связи с индукцией микросомальных ферментов печени или по причине взаимодействий при комбинированной терапии.

Карбамазепин не следует комбинировать с седативно-гипнотическими средствами. При необходимости Финлепсин® ретард можно сочетать с другими веществами, применяемыми для лечения алкогольной абстиненции. В ходе лечения необходимо регулярно контролировать содержание карбамазепина в плазме крови. В связи с развитием побочных действий со стороны центральной и вегетативной нервной системы за больными устанавливают тщательное наблюдение в условиях стационара. При переводе больного на карбамазепин следует постепенно снижать дозу ранее назначенного противоэпилептического средства вплоть до его полной отмены. Внезапное прекращение приема карбамазепина может спровоцировать эпилептические приступы. Если необходимо резко прервать лечение, следует перевести больного на другое

противоэпилептическое средство под прикрытием показанного в таких случаях препарата (например диазепама, вводимого в/в или ректально, или фенитоина, вводимого в/в).

Описано несколько случаев рвоты, диареи и/или пониженного питания, судорог и/или угнетения дыхания у новорожденных, матери которых принимали карбамазепин одновременно с другими противосудорожными препаратами (возможно, эти реакции представляют собой проявления у новорожденных синдрома отмены). Перед назначением карбамазепина и в процессе лечения необходимо исследование функции печени, особенно у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о заболеваниях печени, а также у пациентов пожилого возраста. В случае усиления уже имевшихся нарушений функции печени или при появлении активного заболевания печени препарат следует немедленно отменить. Перед началом лечения необходимо провести исследование картины крови (включая подсчет тромбоцитов, ретикулоцитов), уровня железа в сыворотке крови, общего анализа мочи, уровня мочевины в крови, электроэнцефалограмму, определение концентрации электролитов в сыворотке крови (и периодически во время лечения, т.к. возможно развитие гипонатриемии). Впоследствии эти показатели следует контролировать в течение первого месяца лечения ежедневно, а затем — ежемесячно.

В большинстве случаев проходящее или стойкое снижение числа тромбоцитов и/или лейкоцитов не является предвестником начала апластической анемии или агранулоцитоза. Тем не менее, перед началом лечения, а также периодически в процессе лечения следует проводить клинические анализы крови, включая подсчет числа тромбоцитов и, возможно, ретикулоцитов, а также определять уровень железа в сыворотке крови. Непрогрессирующая асимптоматическая лейкопения



не требует отмены, однако лечение следует прекратить при появлении прогрессирующей лейкопении или лейкопении, сопровождающейся клиническими симптомами инфекционного заболевания.

Карбамазепин должен быть немедленно отменен при появлении реакций гиперчувствительности или симптомов, предположительно свидетельствующих о развитии синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла. Слабо выраженные кожные реакции (изолированная макулярная или макулопапулезная экзантема) обычно проходят в течение нескольких дней или недель даже при продолжении лечения или после снижения дозы препарата (пациент в это время должен находиться под пристальным наблюдением врача).

Следует принимать во внимание возможность активации латентно протекающих психозов, а у пациентов пожилого возраста — возможность развития дезориентации или психомоторного возбуждения.

В некоторых случаях лечение противосудорожными препаратами сопровождалось возникновением суицидальных попыток/суицидальных намерений. Это было также подтверждено при проведении мета-анализа рандомизированных клинических испытаний с применением противоэпилептических средств. Поскольку механизм возникновения суицидальных попыток при использовании противосудорожных препаратов не известен, нельзя исключить их возникновения и при лечении больных препаратом Финлепсин® ретард. Пациентов (и обслуживающий персонал) нужно предупредить о необходимости следить за появлением суицидальных мыслей/суицидального поведения и в случае возникновения симптомов немедленно обращаться за медицинской помощью.

Возможны нарушения мужской фертильности и/или нарушения сперма-

тогенеза, однако взаимосвязь этих нарушений с приемом карбамазепина пока не установлена. Возможно появление межменструальных кровотечений при одновременном применении оральных контрацептивов. Карбамазепин может отрицательно повлиять на надежность пероральных контрацептивных препаратов, поэтому женщинам репродуктивного возраста в период лечения следует применять альтернативные методы предохранения от беременности. Карбамазепин должен применяться только под врачебным наблюдением.

Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боли в горле, сыпь, изъязвление слизистой полости рта, беспричинное возникновение синяков, геморрагии в виде петехий или пурпуры.

Перед началом лечения рекомендуется провести офтальмологическое обследование, включая исследование глазного дна и измерение внутриглазного давления. В случае назначения препарата пациентам с повышенным внутриглазным давлением требуется постоянный контроль этого показателя. Больным с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, поражениями печени и почек, а также лицам пожилого возраста назначают более низкие дозы препарата. Хотя взаимосвязь между дозой карбамазепина, его концентрацией и клинической эффективностью или переносимостью весьма незначительна, тем не менее, регулярное определение уровня карбамазепина может оказаться полезным в следующих ситуациях: при резком повышении частоты приступов; для того, чтобы проверить, принимает ли пациент препарат должным образом; во время беременно-

сти; при лечении детей или подростков; при подозрении на нарушения всасывания препарата; при подозрении на развитие токсических реакций в случае, если пациент принимает несколько ЛС.

Во время лечения препаратом Финлепсин® ретард рекомендуется воздержаться от употребления алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки пролонгированного действия, 200 мг, 400 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 5 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Фоллитропин альфа* (Follitropin alfa*)

☞ Синонимы

ГОНАЛ-ф®: лиоф. д/р-ра для п/к введ. (МЕРК

СЕРОНО)..... 221

ФОРОЗА® (FOROSA)

Алендроновая кислота* .. 58

Сандоз ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество
натрия алендроната
тригидрат 91,35 мг
(эквивалентно 70 мг алендроновой кислоты)

вспомогательные вещества:
МКЦ; кремния диоксид коллоидный безводный; кроскармеллоза натрия; магния стеарат
оболочка пленочная: Lustre Clear LC103 (МКЦ, каррагинан, макрогол 8000)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболоч-

кой, с гравировкой на одной стороне «ALN 70».

ФАРМАКОДИНАМИКА. Негормональный специфический ингибитор остеокластической костной резорбции, подавляющий активность остеокластов. Стимулирует остеогенез, восстанавливает положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости, увеличивает минеральную плотность костей (регулирует фосфорно-кальциевый обмен), способствует формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Абсорбция. Биодоступность алендроната в дозе 70 мг при приеме внутрь натощак за 2 ч до стандартного завтрака составляла у женщин 0,64%, у мужчин — 0,59%. При приеме за 1 ч или полчаса до завтрака биодоступность алендроната снижалась до 0,46 и 0,39% соответственно. В клинических исследованиях подтверждена эффективность алендроната при применении не менее чем за 30 мин до первого приема пищи или напитков.

Биодоступность алендроната незначительна при его приеме вместе с пи-



табл. п.п.о. 70 мг, бл. 4,
пач. картон., уп. № 4, 8, 12
Фороза®

шей или в течение 2 ч после еды. При совместном приеме с кофе или апельсиновым соком биодоступность препарата уменьшается приблизительно на 60%.

Распределение. Алендронат после в/в введения в дозе 1 мг/кг временно распределяется в мягкие ткани и затем быстро перераспределяется в костную ткань или выводится с мочой. Средний V_{ss} , не считая костную ткань, составляет у человека около 28 л. Концентрация препарата в плазме крови незначительна (менее 5 нг/мл). Связывание с белками плазмы — около 78%.

Метаболизм. Нет данных, подтверждающих, что алендронат подвергается метаболизму в организме человека.

Выведение. После однократного в/в введения алендроната, меченного атомами углерода [^{14}C], в течение 72 ч почками выделяется около 50% вещества и незначительное количество — через кишечник. После однократного в/в введения 10 мг алендроната его почечный клиренс составляет 71 мл/мин, а системный клиренс не превышает 200 мл/мин.

Концентрация в плазме через 6 ч после в/в введения снижается более чем на 95%.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение остеопороза у женщин в постменопаузе, в т.ч. для снижения риска компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра;
- лечение остеопороза у мужчин с целью предупреждения переломов;
- лечение остеопороза, вызванного длительным применением ГКС-препаратов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к алендронату или другим компонентам препарата;
- стриктуры или ахалазия пищевода и другие состояния, приводящие к

замедлению продвижения пищи по пищеводу;

- неспособность пациента стоять или сидеть на протяжении 30 мин;
- гипокальциемия;
- тяжелая почечная недостаточность (Cl креатинина <35 мл/мин);
- тяжелые нарушения минерального обмена;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью: пациенты с заболеваниями ЖКТ, такими как дисфагия, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение или хирургическая операция на верхних отделах ЖКТ в анамнезе, гиповитаминоз D.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Таблетки Фороза® следует принимать утром, не позднее, чем за 30 мин до первого приема пищи, напитка или другого лекарственного препарата, запивая полным стаканом обычной воды (не менее 200 мл). Таблетки нельзя разжевывать. Не следует принимать горизонтальное положение тела, по крайней мере, в течение 30 мин после приема препарата. Нельзя принимать препарат перед сном или до утреннего подъема с постели. Рекомендуемая доза составляет 70 мг (1 табл.) 1 раз в неделю.

Для пожилых пациентов и пациентов с умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина >35 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны ЖКТ: боли в животе, диспептические расстройства (запор или диарея, метеоризм, тошнота, рвота), дисфагия, изжога, эзофагит, дистония желудка, изъязвление слизистой оболочки рта, зева, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, мелена.

Со стороны нервной системы: головные боли, раздражительность.

Аллергические реакции: реакции гиперчувствительности (включая гипермию кожных покровов, крапивницу, ангионевротический отек).

Прочие: боли в костях, мышцах и суставах, фотосенсибилизация, увеит, склерит, асимптоматическая транзиторная гипокальциемия и гипофосфатемия, при лечении бифосфонатами редко наблюдался остеонекроз челюсти.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Одновременное применение препаратов кальция (включая пищевые добавки) и антацидов ухудшает всасывание алендроната. В связи с этим рекомендуется принимать другие лекарственные препараты не раньше чем через 30 мин после приема препарата Фороза®.

НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) могут усиливать побочные действия алендроновой кислоты со стороны ЖКТ.

Несмотря на то, что специальных исследований по лекарственному взаимодействию проведено не было, применение алендроната в клинических исследованиях с большим количеством широко используемых препаратов не сопровождалось развитием клинически значимого взаимодействия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* боли в животе, диспептические расстройства, дисфагия, изжога, эзофагит, гастрит; могут развиваться гипокальциемия и гипофосфатемия.

Лечение: симптоматическое. Показано применение молока и антацидных препаратов для связывания алендроната. В связи с риском поражения пищевода не следует вызывать рвоту, пациент должен находиться в вертикальном положении.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Запивать таблетки Фороза® следует только обычной водой, т.к. другие напитки (включая минеральную воду, чай, кофе, фруктовые соки) ухудшают всасывание препарата. Прием алендрона-

та перед сном или в горизонтальном положении увеличивает риск развития эзофагита.

До начала терапии препаратом Фороза® необходима коррекция гипокальциемии и других нарушений метаболизма (таких как дефицит витамина D). В связи с увеличением на фоне терапии алендронатом минеральной плотности костной ткани возможно незначительное клинически бессимптомное снижение уровней кальция и фосфатов в сыворотке крови, в особенности у пациентов, получающих ГКС, у которых всасывание кальция может быть снижено. Поэтому обеспечение поступления достаточного количества кальция и витамина D в организм особенно важно у пациентов, получающих ГКС.

Пациентов следует предупредить, что при случайном пропуске приема препарата в дозировке 1 раз в неделю они должны принять 1 табл. утром ближайшего дня (недопустимо принимать 2 табл. в один день). В последующем следует продолжать принимать по 1 табл. в тот день недели, который был выбран в начале терапии. При назначении других бифосфонатов редко отмечался остеонекроз челюсти. Большинство случаев зарегистрировано у онкологических пациентов во время стоматологических процедур, несколько случаев — у пациентов с постменопаузальным остеопорозом или другими заболеваниями. Факторы риска развития остеонекроза челюсти включают установленный диагноз рака, сопутствующую терапию (химиотерапия, лучевая терапия, кортикостероиды) и другие нарушения (анемия, коагулопатия, инфекция, заболевания десен). Большинство случаев отмечено при в/в назначении бифосфонатов, но отдельные случаи наблюдались у пациентов, получавших препараты внутрь.

Хирургическое стоматологическое вмешательство на фоне терапии бифосфонатами может усилить прояв-



ления остеонекроза челюсти. Неизвестно, снижает ли риск возникновения остеонекроза челюсти отмена бифосфонатов. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 70 мг. По 2 или 4 табл. в блистере; по 1, 2, 3, 4 или 6 блистеров в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ХАРТИЛ® (HARTIL®)

Рамиприл*..... 542
EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активное вещество:
рамиприл 5 мг
10 мг

вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат — 5/10 мг; лактозы моногидрат — 94/193,2 мг; крахмал прежелатинизированный 1500 — 19,5/39 мг; натрия

кроскармеллоза — 2,6/5,2; натрия стеарил фумарат — 1,3/2,6 мг
табл. 5 мг также содержат: Pigment Blend PB-22960 (лактозы моногидрат — 2,47 мг, железа оксид красный — 0,09 мг, железа оксид желтый — 0,04 мг)

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 5 мг: светло-розовые или оранжево-розовые, возможно с мраморной поверхностью, плоские овальные таблетки с фаской, с риской и гравировкой «R3» — на одной стороне таблетки, и рисками на боковых поверхностях.

Таблетки 10 мг: белые или почти белые плоские овальные таблетки с фаской, с риской и гравировкой «R4» — на одной стороне таблетки, и рисками на боковых поверхностях.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Рамиприл ингибирует АПФ, в результате чего (независимо от активности ренина плазмы) развивается гипотензивный эффект (в положении больного «лежа» и «стоя») без компенсаторного увеличения ЧСС.

Подавление активности АПФ уменьшает уровень ангиотензина II, что ведет, в свою очередь, к снижению секреции альдостерона. В результате уменьшения концентрации ангиотензина II, за счет устранения отрицательной обратной связи, происходит повышение активности ренина плазмы. Рамиприл действует на АПФ, циркулирующий в крови и находящийся в тканях, в т.ч. сосудистой стенке. Уменьшает ОПСС или постнагрузку, давление в легочных капиллярах (преднагрузку); повышает сердечный выброс и увеличивает толерантность к физической нагрузке.

При длительном применении рамиприл способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией.

Рамиприл уменьшает частоту аритмий при реперфузии миокарда, улуч-

шает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Рамиприл препятствует распаду брадикинина и стимулирует образование оксида азота (NO) в эндотелии.

Антигипертензивный эффект начинается через 1–2 ч после приема препарата внутрь, максимальный эффект развивается в течение 3–6 ч и сохраняется в течение 24 ч. При ежедневном применении антигипертензивный эффект увеличивается в течение 3–4 нед и сохраняется при длительном лечении (1–2 года).

Антигипертензивная эффективность не зависит от пола, возраста и массы тела пациента. У пациентов с острым инфарктом миокарда рамиприл ограничивает зону распространения некроза, улучшает прогноз жизни; уменьшает летальность в ранний и отдаленный периоды инфаркта миокарда, частоту возникновения повторных инфарктов; уменьшает выраженность проявлений сердечной недостаточности, замедляет ее прогрессирование. При длительном приеме (не менее 6 мес) редуцирует степень легочной гипертензии у пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца.

Рамиприл понижает давление в портальной вене при портальной гипертензии; тормозит микроальбуминурию (в начальных стадиях) и ухудшение почечной функции у пациентов с выраженной диабетической нефропатией. При недиабетической нефропатии, сопровождающейся протеинурией (свыше 3 г/сут) и почечной недостаточностью, замедляет дальнейшее ухудшение функции почек, уменьшает протеинурию, риск повышения уровня креатинина или развития терминальной почечной недостаточности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. $C_{\max}$ в плазме крови достигается в течение 1 ч. Степень всасывания — не менее 50–60% введенной дозы. Почти полностью метаболизируется

(в основном, в печени) с образованием активных и неактивных метаболитов.

Активный метаболит — рамиприлат — подавляет активность АПФ примерно в 6 раз сильнее, чем рамиприл. $C_{\max}$ рамиприлата в плазме крови достигается через 2–4 ч. Среди известных неактивных метаболитов — дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновая кислота, а также глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

Связывание рамиприла и рамиприлата с белками плазмы крови составляет примерно 73 и 56% соответственно. При приеме обычных доз 1 раз в сутки равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается к 4-му дню приема препарата.

$T_{1/2}$ для рамиприла — 5,1 ч, для рамиприлата — 13–17 ч. Рамиприл имеет многофазный фармакокинетический профиль. После приема внутрь 60% дозы выводится с мочой (в основном, в форме метаболитов), а примерно 40% — с калом. Примерно 2% введенной дозы выделяется с мочой в неизмененном виде.

Выведение рамиприла, рамиприлата и неактивных метаболитов с мочой снижается при почечной недостаточности (что повышает концентрацию рамиприлата).

Снижение ферментативной активности в печени при нарушении ее функции приводит к замедлению преобразования рамиприла в рамиприлат, что может вызвать повышение уровня рамиприла.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой;
- диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия);
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или «коронар-

ной смерти» у пациентов с ИБС, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аорто-коронарное шунтирование.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к рамиприлу или любому другому компоненту препарата;
- ангионевротический отек в анамнезе, в т.ч. и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ;
- гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика;
- беременность;
- период лактации;
- первичный гиперальдостеронизм;
- почечная недостаточность (С₁ креатинина <20 мл/мин).

С осторожностью: гемодинамически значимый аортальный или митральный стеноз (риск чрезмерного снижения АД с последующим нарушением функции почек); тяжелая первичная злокачественная артериальная гипертензия; тяжелые поражения коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД); нестабильная стенокардия, тяжелые желудочковые нарушения ритма, терминальная стадия ХСН, декомпенсированное «легочное» сердце; заболевания, требующие назначения ГКС и иммунодепрессантов (отсутствие клинического опыта), в т.ч. системные заболевания соединительной ткани; тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность; гиперкалиемия, гипонатриемия (в т.ч. на фоне диуретиков и диеты с ограничением потребления Na⁺); начальные или выраженные проявления дефицита жидкости и электролитов; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота); сахарный

диабет; угнетение костномозгового кроветворения; состояние после пересадки почки; пожилой возраст; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (примерно 1 стакан), независимо от времени приема пищи.

Дозировку следует установить для каждого больного индивидуально, с учетом терапевтического эффекта и переносимости. Таблетки можно разделять пополам, размалывая по риске.

Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная доза — 2,5 мг 1 раз в день (ежедневно по 1 табл. Хартил® 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2–3 нед. Обычная поддерживающая доза составляет 2,5–5 мг в день (1 табл. Хартил® 2,5 мг или 1 табл. 5 мг). Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая начальная доза — 1,25 мг 1 раз в день (ежедневно по 1/2 табл. Хартила® 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2–3 нед. При необходимости приема более 2,5 мг препарата, эту дозу можно принимать сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

Лечение после инфаркта миокарда. Прием препарата рекомендуется начинать на 3–10-й день после острого инфаркта миокарда. Рекомендуемая начальная доза, в зависимости от состояния больного и времени, прошедшего после острого инфаркта миокарда, составляет по 2,5 мг 2 раза в сутки (1 табл. Хартила® 2,5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта, начальную дозу можно удвоить до 5 мг (2 табл. Хартила® 2,5 мг или 1 табл. Хартила® 5

мг) 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг. При непереносимости препарата следует снизить дозу.

Недиабетическая или диабетическая нефропатия. Рекомендуемая начальная доза — 1,25 мг 1 раз в сутки (ежедневно по 1/2 табл. Хартила® 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2–3 нед. При необходимости приема более 2,5 мг препарата, эту дозу можно принимать сразу или разделить на два приема. Рекомендуемая максимальная суточная доза — 5 мг.

Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений. Рекомендуемая начальная доза — 2,5 мг 1 раз в день. В зависимости от переносимости препарата, через 1 нед приема дозу следует повысить вдвое по сравнению с начальной. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 нед приема. Рекомендуемая поддерживающая доза — 10 мг 1 раз в день.

Особые группы пациентов

Пожилые больные. Применение рамиприла у пожилых больных, принимающих диуретики и/или с сердечной недостаточностью, а также нарушениями функции печени или почек, требует особого внимания. Дозировку следует устанавливать индивидуальным подбором доз в зависимости от реакции на препарат.

Больные с почечной недостаточностью. При умеренном нарушении функции почек (С_л креатинина от 20 до 50 мл/мин в расчете на 1,73 м²) начальная доза обычно составляет 1,25 мг 1 раз в сутки (1/2 табл. Хартил® 2,5 мг в сутки). Максимальная суточная доза не должна превышать 5 мг.

Если клиренс креатинина не измерен, его можно вычислить по уровню креатинина сыворотки крови с применением уравнения Кокрофта (Cockcroft):

Для мужчин: клиренс креатинина, мл/мин = $(\text{масса тела, кг} \cdot (140 - \text{возраст}) / 72) \cdot \text{креатинин сыворотки, мг/дл}$.

Для женщин: результат вычисления по приведенному выше уравнению умножить на 0,85.

Нарушения функции печени. При нарушениях функции печени может одинаково часто наблюдаться сниженный или повышенный эффект на прием препарата Хартил®, поэтому на ранних стадиях лечения больные с нарушениями функции печени нуждаются в тщательном медицинском наблюдении. Максимальная суточная доза в таких случаях не должна превышать 2,5 мг.

У больных, получающих диуретическую терапию, из-за риска значительного снижения АД следует рассмотреть возможность временной отмены или хотя бы снижения дозы диуретиков, не менее чем за 2–3 дня (или больший срок, в зависимости от продолжительности действия диуретиков) до начала приема препарата Хартил®. Для больных, ранее получавших диуретики, обычно начальная доза составляет 1,25 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Со стороны ЦСС: снижение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия; редко — аритмия, усиление нарушения кровообращения органов, вызванного сужением кровеносных сосудов. При чрезмерном снижении АД, в основном, у больных с ИБС и клинически значимым сужением сосудов головного мозга, может развиваться ишемия миокарда (стенокардия или инфаркт миокарда) и ишемия головного мозга (возможно с динамическим нарушением мозгового кровообращения или инсультом).

Со стороны мочеполовой системы: развитие или усиление почечной недостаточности, усиление существующей протеинурии, уменьшение объема мочи (в начале приема препарата), снижение либидо.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, слабость, сонливость, парестезии, нервная возбудимость,

беспокойство, тремор, мышечный спазм, нарушения настроения; при использовании в высоких дозах — бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания, обмороки.

Со стороны органов чувств: вестибулярные нарушения, нарушения вкуса (например металлический вкус), обоняния, слуха и зрения, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея или запор, боль в эпигастальной области, сухость во рту, жажда, снижение аппетита, стоматит, повышенная чувствительность или воспаление слизистой оболочки щек, панкреатит; редко — гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени с развитием острой печеночной недостаточности.

Со стороны дыхательной системы: сухой кашель, бронхоспазм (у пациентов с повышенной возбудимостью кашлевого рефлекса), одышка, ринит, синусит, бронхит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, конъюнктивит, фотосенсибилизация; редко — ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани, эксфолиативный дерматит, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пузырчатка (пемфигус), серозит, онихолизис, васкулит, миозит, миалгия, артралгия, артрит, эозинофилия.

Со стороны органов кроветворения: анемия, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Возможно снижение числа эритроцитов, депрессия костного мозга.

Прочие: судороги, алопеция, гипертермия, потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, повышение уровня азота мочевины, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилиру-

бинемия, гиперкалиемия, гипонатриемия; крайне редко — повышение титра антинуклеарного фактора.

Влияние на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденного, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация черепа, гипоплазия легких.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. *Аллопуринол, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, вызывающие изменения крови:* повышение риска нарушений со стороны системы кроветворения.

Противодиабетические препараты (инсулин или производные сульфаниламочевина): чрезмерное снижение уровня сахара крови. Этот феномен может быть связан с тем, что ингибиторы АПФ могут повышать чувствительность тканей к инсулину.

Антигипертензивные средства (например диуретики) или другие средства, обладающие антигипертензивным действием (например нитраты, трициклические антидепрессанты и анестетики): возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Соли калия и калийсберегающие диуретики, гепарин: не рекомендуется одновременный прием с рамирилом из-за риска развития гиперкалиемия.

Соли лития: повышение уровня лития в сыворотке крови увеличивает риск кардио- и нефротоксичности.

НПВС и соли натрия: снижение эффективности ингибиторов АПФ.

Мембраны с высокой гидравлической проницаемостью и сульфат декстрана: имеются сообщения об угрожающих жизни анафилактикоидных реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактикоидные реакции также от-

мечались у пациентов, подвергнутых аферезу ЛПНП с поглощением сульфатом декстрана.

При десенсибилизирующей терапии, проводимой для снижения аллергической реакции на укусы насекомых (например пчел и ос) во время приема ингибиторов АПФ может возникнуть тяжелая, угрожающая жизни анафилактикоидная реакция (падение АД, нарушение дыхания, рвота, кожные реакции). Поэтому ингибиторы АПФ нельзя давать больным, получающим десенсибилизирующую терапию.

Алкоголь: рамирил может усилить действие алкоголя.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного баланса, острая почечная недостаточность.

Лечение: в случае легкой передозировки — промывание желудка, введение адсорбентов и сульфата натрия (желательно в течение 30 мин после приема). При острой передозировке: контроль и поддержание жизненно-важных функций в условиях отделения интенсивной терапии; при снижении АД — введение катехоламинов и ангиотензина II. Больного следует уложить на спину с возвышенным положением ног; показано введение дополнительных количеств жидкости и натрия.

Неизвестно, ускоряют ли выведение рамирила форсированный диурез, гемодиализация и коррекция pH мочи. Это следует учитывать при рассмотрении возможности гемодиализа и гемодиализации (см. раздел «Противопоказания»).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Во время лечения препаратом Хартил® необходим регулярный медицинский контроль.

После приема первой дозы, а также при увеличении дозировки диуретики и/или препарата Хартил® больные должны находиться в течение 8 ч под врачебным наблюдением во избежание развития неконтролируемой ги-

потензивной реакции, рекомендуется многократное измерение АД.

По возможности следует скорректировать дегидратацию, гиповолемию, снижение числа эритроцитов до начала приема препарата. Если эти нарушения носят тяжелый характер, прием рамирила не следует начинать или продолжать до принятия мер, предупреждающих чрезмерное падение АД и нарушение функции почек. Тщательное наблюдение требуется больным с поражением почечных сосудов (например клинически незначимым стенозом почечной артерии или гемодинамически значимым стенозом артерии единственной почки), нарушением функции почек, при выраженном снижении АД, в основном у больных с сердечной недостаточностью, а также после трансплантации почки.

Нарушение функции почек можно выявить по повышенным уровням мочевины и креатинина сыворотки крови, особенно если пациент принимает диуретики.

Из-за снижения синтеза ангиотензина II и секреции альдостерона, в сыворотке крови может снизиться уровень натрия и повыситься уровень калия. Гиперкалиемия чаще встречается при нарушении функций почек (например при диабетической нефропатии) или одновременном приеме с калийсберегающими диуретиками. В случае чрезмерного снижения АД больного следует уложить и приподнять нижние конечности; также может потребоваться введение жидкости и другие меры.

Изменения крови более вероятны у пациентов с нарушенной функцией почек и сопутствующим заболеванием соединительной ткани (например системной красной волчанкой и склеродермией), а также в случае применения других средств, влияющих на кроветворную и иммунную системы. Уровень натрия в сыворотке крови следует также регулярно проверять у больных, принимающих диуретики

одновременно с препаратом Хартил®. Следует также регулярно проверять количество лейкоцитов во избежание развития лейкопении. Контроль должен быть более частым в начале терапии и у пациентов, принадлежащих к любой группе риска.

При недостаточности лактазы, галактоземии или синдроме нарушения всасывания глюкозы/лактозы следует учитывать, что каждая таблетка препарата Хартил® содержит следующие количества лактозы: таблетки по 2,5 мг — 158,8 мг, таблетки по 5 мг — 96,47 мг, таблетки по 10 мг — 193,2 мг. Мембраны с высокой гидравлической проницаемостью и сульфат декстрана: имеются сообщения об угрожающих жизни анафилактических реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактические реакции также отмечались у пациентов, подвергнутых аферезу ЛПНП с поглощением сульфатом декстрана.

Опыт применения рамиприла у детей, больных с тяжелой почечной недостаточностью (С_л креатинина менее 20 мл/мин/1,73 м²) и у больных во время диализа ограничен.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. В начале лечения снижение АД может повлиять на способность концентрации внимания. В этом случае пациентам рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничения определяется для каждого пациента индивидуально.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, 5 мг, 10 мг. По 7 табл. в блистере. 4 блистера (по 28 табл.) упакованы в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЦЕРЕЗИМ® (CEREZYME®)

Имiglуоцераза* 288

Genzyme Corp. (США)



лиоф. д/р-ра д/инф. 400 ЕД,
фл. 20 мл, пач. картон. 1

Церезим®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

..... 1 фл.
активное вещество:

имiglуоцераза* 200 ЕД**
400 ЕД**

* модифицированная форма глюкоцереброзидазы, продуцируемая клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии

** ЕД обозначает количество фермента, которое катализирует гидролиз 1 мкмоль синтетического субстрата п-нитрофенил-β-D-глюкопиранозид

(pNP-Glc) за 1 мин при температуре 37 °C

вспомогательные вещества: маннитол; натрия цитрата дигидрат; лимонной кислоты моногидрат; полисорбат 80

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Лиофилизированный порошок или лиофилизат белого или почти белого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Имиглюцераза (рекомбинантная макрофаг-нацеленная β -глюкоцереброзидаза) катализирует гидролиз глюколипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида путем нормальной деградации мембранных липидов.

В основном, глюкоцереброзид образуется в результате гематопоэтического обмена клеток. Болезнь Гоше характеризуется функциональной недостаточностью ферментной активности β -глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению липида глюкоцереброзида в тканевых макрофагах, которые переполняются этим липидом и носят название «клетки Гоше». Клетки Гоше обычно обнаруживаются в печени, селезенке и костном мозге и иногда также в легких, почках и кишечнике. Ко вторичным гематологическим проявлениям заболевания относятся тяжелая анемия и тромбоцитопения в сочетании с характерной для болезни Гоше прогрессирующей гепатоспленомегалией. Наиболее распространенными и, зачастую, наиболее истощающими и инвалидизирующими последствиями болезни Гоше являются скелетные осложнения. К возможным скелетным осложнениям относятся остеонекроз, остеопения с вторичными патологическими переломами, недостаточность ремоделирования, остеопороз и костные кризы.

Контролируемых клинических исследований эффективности препарата в отношении неврологических проявлений заболевания не проводилось. Поэтому заключений об эффектах ферментозаместительной терапии в отношении неврологических проявлений заболевания не имеется.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. В результате в/в инфузий 4 доз имиглюцеразы (7,5; 15, 30, 60 ЕД/кг) в течение 1 ч устойчивая ферментная активность достигалась к 30-й мин. После инфузии ферментная активность в плазме быстро снижалась с $T_{1/2}$ от 3,6 до 10,4 мин. Плазменный Cl варьировал от 9,8 до 20,3 мл/мин/кг (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение — $14,5 \pm 4,0$ мл/мин/кг). V_{ss} в пересчете на вес пациента, колебался от 0,09 до 0,15 л/кг (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение — $0,12 \pm 0,02$ л/кг). Вероятно, эти показатели не зависят от дозы или продолжительности инфузии, однако каждую дозу и скорость инфузии изучали только у 1 или 2 пациентов.

ПОКАЗАНИЯ. Длительная ферментозаместительная терапия у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейропатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейропатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые не неврологические проявления данного заболевания. К не неврологическим проявлениям болезни Гоше относятся один или более из следующих симптомов:

- анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа);
- тромбоцитопения;
- костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D);
- гепатомегалия или спленомегалия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к активному ингредиенту или другим компонентам препарата.

С осторожностью: при введении препарата пациентам, у которых наблюдается образование антител или развитие симптомов повышенной чувствительности к Цередазе (альбглюцеразе).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

Достаточных данных о применении имиглюцеразы у беременных женщин нет. Церезим® не должен применяться у беременных женщин, кроме случаев явной необходимости (при четких показаниях и анализе соотношения польза/риск для матери и плода).

Неизвестно, выделяется ли имиглюцераз с молоком, поэтому при применении препарата у кормящих матерей следует соблюдать осторожность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. В/в, в виде инфузии.

Каждый флакон препарата предназначен только для однократного применения.

После восстановления и разведения (см. «Инструкцию по восстановлению и разведению препарата») препарат вводят путем в/в инфузий в течение 1–2 ч. Альтернативно можно вводить подходящую дозу со скоростью, не превышающей 1 ЕД/кг/мин. Вследствие гетерогенности и мульти-системной природы болезни Гоше режим дозирования должен быть индивидуальным для каждого пациента и основываться на всесторонней оценке клинических проявлений заболевания.

Различные режимы дозирования продемонстрировали эффективность в отношении некоторых или всех неврологических проявлений заболевания. Применение начальных доз 60 ЕД/кг однократно каждые 2 нед продемонстрировало улучшение гематологических и висцеральных параметров в течение 6 мес терапии, а продолжение лечения приводило к приостановлению прогрессирования или уменьшало выраженность костных поражений.

Применение доз ниже 2,5 ЕД/кг 3 раза в неделю или однократное введение 15 ЕД/кг каждые 2 нед продемонстрировало улучшение гематологических показателей и органомегалии, но не влияло на параметры костной системы.

Обычно используемая и наиболее удобная для пациента частота проведения инфузий составляет 1 раз в 2 нед; большинство данных представлено именно в отношении этой частоты проведения инфузий.

Необходимо регулярно оценивать реакцию пациента на лечение и корректировать применяемые дозы (увеличивать или снижать) на основании всесторонней оценки реакции пациента в отношении всех клинических проявлений заболевания. Только после четкого определения и стабилизации индивидуальной реакции пациента на лечение (в отношении всех соответствующих клинических проявлений заболевания) может быть проведена коррекция дозы для продолжения эффективного лечения, при условии продолжения тщательного наблюдения за реакцией пациента на лечение и общим состоянием его здоровья. Обычно интервалы между контрольными обследованиями пациента составляют от 6 до 12 мес.

Исследований эффективности препарата в отношении неврологических симптомов у пациентов с хроническими нейропатическими проявлениями болезни Гоше не проводилось, поэтому специальный режим дозирования для лечения этих проявлений не установлен.

Инструкция по восстановлению и разведению препарата

Лиофилизат восстанавливают водой для инъекций с последующим разведением с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида для в/в инъекций и затем вводят путем в/в инфузии. На основании индивидуального для больного режима дозирования необходимо определить число флаконов, со-

держимое которых должно быть восстановлено, и достать их из холодильника. В некоторых случаях допускается небольшое изменение дозы во избежание неполного использования содержимого флаконов. Дозы могут округляться до наиболее близкой величины, соответствующей числу полных флаконов, но так, чтобы ежемесячно вводимая доза существенно не изменялась.

Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях.

Восстановление

Содержимое каждого флакона восстанавливают добавлением 5,1 мл (для дозировки 200 ЕД) или 10,2 мл (для дозировки 400 ЕД) воды для инъекций, избегая введения воды для инъекций сильной струей, после чего осторожно перемешивают раствор, не допуская образования пены. Объем восстановленного раствора составляет 5,3 мл (для дозировки 200 ЕД) или 10,6 мл (для дозировки 400 ЕД), а pH восстановленного раствора — приблизительно 6,1. Восстановленный раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не должен содержать посторонних частиц. После восстановления необходимо сразу же развести содержимое флаконов. Перед разведением необходимо провести визуальный осмотр восстановленного раствора на наличие посторонних частиц и изменение цвета. Не использовать флаконы при наличии в полученном растворе посторонних частиц или при изменении цвета раствора!

Разведение

Восстановленный раствор содержит 40 ЕД имиглюцеразы в 1 мл (200 ЕД/5 мл или 400 ЕД/10 мл). Извлекаемый объем восстановленного раствора из каждого флакона составляет 5,0 мл (для дозировки 200 ЕД) или 10,0 мл (для дозировки 400 ЕД). В зависимости от предписанной дозы, извлеченные объемы восстановленного раствора из нескольких флаконов со-

ответствующей дозировки объединяют и разводят 0,9% раствором хлорида натрия для в/в инъекций до общего объема 100–200 мл. Полученный раствор осторожно перемешивают.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Ниже представлены нежелательные реакции, классифицированные по системам органов и частоте возникновения (часто — от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ и редко — от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). В каждой группе нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения степени их выраженности.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы	Редко — головокружение, головная боль, парестезия
Со стороны сердца	Редко — тахикардия, цианоз
Со стороны сосудистой системы	Редко — приливы, гипотензия
Со стороны дыхательной системы	Часто — респираторные симптомы
Со стороны ЖКТ	Редко — рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто — крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Редко — артралгия
Общие расстройства и нежелательные реакции в месте введения препарата	Редко — чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости

У небольшого числа пациентов сообщалось о возникновении нежелательных эффектов, связанных со способом введения препарата: дискомфорт, зуд, жжение, отек или стерильный абсцесс в месте венопункции. Приблизительно у 3% пациентов сообщалось о предположительных реак-

циях повышенной чувствительности. Подобные симптомы появлялись во время проведения инфузии или же вскоре после ее окончания; они включали в себя зуд, приливы, крапивницу/ангионевротический отек, дискомфорт в области грудной клетки, тахикардию, цианоз, респираторные симптомы и парестезию. Редко сообщалось о развитии гипотензии, ассоциируемой с повышенной чувствительностью. При возникновении подобных симптомов пациентам следует прекратить инфузию препарата и обратиться к лечащему врачу. Обычно при возникновении подобных симптомов назначают антигистаминные и/или кортикостероидные препараты.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Исследований взаимодействия препарата не проводилось. Поэтому препарат не следует смешивать с другими ЛС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Не сообщалось о случаях передозировки препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения болезни Гоше.

Желательно, чтобы врач или медицинские работники регистрировали пациентов с болезнью Гоше, включая пациентов с хроническими нейронопатическими проявлениями заболевания, в специальном регистре.

Препарат содержит натрий и вводится после разведения 0,9% раствором натрия хлорида. После восстановления раствор содержит 0,62 ммоль натрия (200 ЕД/5 мл) или 1,24 ммоль натрия (400 ЕД/10 мл). Эту информацию необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с контролируемым потреблением натрия.

Разведенный раствор рекомендуется вводить больному сразу или не позднее 3 ч после его приготовления. Разведенный 0,9% раствором натрия хлорида раствор препарата сохраняет свою химическую стабильность в те-

чение 24 ч при хранении при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте, однако микробиологическая безопасность зависит от соблюдения асептических условий при восстановлении и разведении препарата. Препарат не содержит консервантов.

Весь неиспользованный препарат и остаточные материалы должны быть уничтожены в соответствии с установленными требованиями.

Гиперчувствительность

Полученные на настоящий момент данные свидетельствуют о том, что в течение первого года терапии IgG-антитела к имиглюцеразе образуются приблизительно у 15% пациентов, получающих терапию. Предполагают, что формирование IgG-антител у таких пациентов вероятнее всего происходит в течение первых 6 мес терапии, и что после 12 мес терапии антитела к Церезиму образуются редко. В связи с этим рекомендуется проводить периодический мониторинг формирования IgG-антител к имиглюцеразе у пациентов с подозреваемым снижением реакции на лечение. У пациентов, имеющих антитела к Церезиму (имиглюцераза) существует более высокий риск развития реакций повышенной чувствительности (см. раздел «Побочные действия»). Если у пациента развиваются предполагаемые реакции повышенной чувствительности, рекомендуется провести исследование на наличие антител к имиглюцеразе. Как и при применении других протеинсодержащих препаратов, возможно развитие тяжелых реакций повышенной чувствительности аллергического типа. При возникновении таких реакций следует немедленно прекратить инфузию препарата и предпринять соответствующие меры.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия является известным осложнением болезни Гоше. Легочная гипертензия наблюдается у пациентов, как получающих, так и не получающих ферментозаместительную

терапию. Какой-либо взаимосвязи развития легочной гипертензии с ферментозаместительной терапией не установлено. Пациентов с респираторными симптомами необходимо обследовать на наличие легочной гипертензии. Терапевтическую эффективность следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Стандартно рекомендуемый мониторинг улучшения состояния при проведении терапии с применением имиглюцеразы включает в себя измерение уровня гемоглобина и тромбоцитов каждые 3 мес, оценку размера селезенки и печени (КТ или МРТ) каждые 12 мес, МРТ всей бедренной кости, рентген бедренной кости и позвоночника, проведение денситометрии каждые 12 мес, а также определение метаболических биомаркеров, таких как хитотриозаза, каждые 3 мес.

Принимая во внимание степень выраженности болезни Гоше до начала лечения, симптоматику и возраст пациента, по усмотрению лечащего врача может потребоваться дополнительный мониторинг.

При достижении терапевтических целей и после тщательной оценки со стороны лечащего врача, частота мониторинга может быть уменьшена.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Церезим® не влияет или не существенно влияет на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА. Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 ЕД или 400 ЕД. Во флаконах из стекла типа 1 емкостью 20 мл, закрывающихся пробкой из силиконизированного бутила и алюминиевой крышечкой, на которую надет пластиковый колпачок марки «Flip off»; в картонной пачке 1 флакон.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

Цинакалцет* (Cinacalcet*)

Синонимы

Мимпара: табл. п.п.о.

(Amgen) 394

Ципротерон* (Cyproterone*)

Синонимы

Андрокур®: табл. (Bayer

Pharmaceuticals AG) 89

Андрокур® Депо: р-р для

в/м введ. масл. (Bayer
Pharmaceuticals AG) 89

ЭГИЛОК® (EGILOK®)

Метопролол* 378

EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)



табл. 50 мг, бан. темн. стекл. 60,
пач. картон. 1
Эгилорк®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.

активное вещество:

метопролола тартрат .. 25 мг
50 мг
100 мг

вспомогательные вещества:

МКЦ — 41,5/83/166 мг; карбок-

симетилкрахмал натрия (тип А) — 7,5/15/30 мг; кремния диоксид коллоидный безводный — 2/4/8 мг; повидон (K90) — 2/4/8 мг; магния стеарат — 2/4/8 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.

Таблетки 25 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с крестообразной разделительной линией и двойным скосом (форма «двойной снеп») на одной стороне и с гравировкой «Е 435» — на другой, без запаха.
Таблетки 50 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и с гравировкой «Е 434» — на другой, без запаха.
Таблетки 100 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и с гравировкой «Е 432» — на другой, без запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Механизм действия

Метопролол подавляет влияние повышенной активности симпатической системы на сердце, а также вызывает быстрое снижение частоты сердечного ритма, сократимости, сердечного выброса и АД.

При *артериальной гипертензии* метопролол снижает АД у пациентов в положении стоя и лежа. Длительный антигипертензивный эффект препарата связан с постепенным снижением ОПСС.

При артериальной гипертензии длительное применение препарата приводит к статистически значимому снижению массы левого желудочка и улучшению его диастолической функции. У мужчин с мягкой или умеренной степенью артериальной гипертензии метопролол снижает смертность от сердечно-сосудистых причин (прежде всего внезапная смерть, смертельный и несмертельный инфаркт и инсульт).

Как и другие бета-адреноблокаторы, метопролол снижает потребность миокарда в кислороде за счет снижения системного АД, ЧСС и сократимости

миокарда. Снижение ЧСС и соответствующее удлинение диастолы при приеме метопролола обеспечивают улучшение кровоснабжения и усвоения кислорода миокардом с нарушенным кровотоком. Поэтому при стенокардии препарат снижает число, продолжительность и тяжесть приступов, а также бессимптомных проявлений ишемии и улучшает физическую работоспособность пациента.

При инфаркте миокарда метопролол снижает показатель смертности, уменьшая риск внезапной смерти. Этот эффект прежде всего связан с предупреждением эпизодов желудочковой фибрилляции. Снижение показателя смертности можно также наблюдать при применении метопролола как в ранней, так и в поздней фазе инфаркта миокарда, а также у пациентов группы высокого риска и больных сахарным диабетом. Применение препарата после инфаркта миокарда снижает вероятность несмертельного повторного инфаркта.

При хронической сердечной недостаточности на фоне идиопатической гипертрофической обструктивной кардиомиопатии метопролола тартрат, начиная с низких доз (2×5 мг/сут) с постепенным повышением дозы, значительно улучшает работу сердца, качество жизни и физическую выносливость пациента.

При суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии метопролол снижает частоту желудочковых сокращений и число желудочковых экстрасистол.

В терапевтических дозах периферические вазоконстрикторные и бронхоконстрикторные эффекты метопролола менее выражены, чем такие же эффекты неселективных бета-адреноблокаторов.

По сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами, метопролол меньше влияет на продукцию инсулина и углеводный обмен. Он не уве-

личивает продолжительность приступов гипогликемии.

Метопролол вызывает небольшое повышение концентрации триглицеридов и небольшое снижение концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови. Наблюдается значительное снижение общей концентрации холестерина сыворотки крови после нескольких лет приема метопролола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Метопролол быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Для препарата характерна линейная фармакокинетика в терапевтическом диапазоне доз.

C_{max} в плазме крови достигается через 1,5–2 ч после приема внутрь. После всасывания метопролол в значительной степени подвергается метаболизму первичного прохождения через печень. Биодоступность метопролола составляет примерно 50% при однократном и примерно 70% при регулярном приеме.

Прием одновременно с пищей может повысить биодоступность метопролола на 30–40%. Метопролол незначительно (~5–10%) связывается с белками плазмы крови. V_d составляет 5,6 л/кг. Метопролол метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450. Метаболиты не обладают фармакологической активностью. $T_{1/2}$ в среднем — 3,5 ч (от 1 до 9 ч). Общий клиренс составляет примерно 1 л/мин. Примерно 95% введенной дозы выделяется почками, 5% — в виде неизмененного метопролола. В некоторых случаях это значение может достигать 30%.

Существенных изменений фармакокинетики у пожилых пациентов не выявлено.

Нарушение функции почек не влияет на системную биодоступность или выведение метопролола. Однако в этих случаях наблюдается снижение экскреции метаболитов. При тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации ме-

нее 5 мл/мин) наблюдается значительное накопление метаболитов. Однако такое накопление метаболитов не усиливает степень бета-адренергической блокады.

Нарушение функции печени незначительно влияет на фармакокинетику метопролола. Однако при тяжелом циррозе печени и после наложения портокавального шунта биодоступность может возрасти, а общий клиренс из организма снизиться. После портокавального шунтирования общий клиренс препарата из организма составляет примерно 0,3 л/мин, а AUC увеличивается примерно в 6 раз по сравнению с таковой у здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в монотерапии или (при необходимости) в сочетании с другими гипотензивными препаратами);
- ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда (вторичная профилактика — комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии;
- нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия);
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- гипертиреоз (комплексная терапия);
- профилактика приступов мигрени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к метопрололу или любому другому компоненту препарата, а также другим бета-адреноблокаторам;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II или III степени;
- синоатриальная блокада;
- синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- синдром слабости синусового узла;
- кардиогенный шок;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения;

- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных);
- одновременное в/в введение верапамила;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- феохромоцитома без одновременного применения альфа-адреноблокаторов.

В связи с недостаточностью клинических данных Эгилор® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся ЧСС ниже 45 уд./мин, с интервалом PQ более 240 мс и САД ниже 100 мм рт. ст.

С осторожностью: сахарный диабет, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, ХОБЛ, почечная/печеночная недостаточность, миастения, феохромоцитома (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами), тиреотоксикоз, АВ блокада I степени, депрессия (в т.ч. в анамнезе), псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов (пережимающаяся хромота, синдром Рейно); беременность, период лактации, пожилой возраст, пациенты с отягощенным аллергологическим диагнозом (возможно снижение ответа при применении адреналина).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Применение препарата не рекомендуется во время беременности. Применение препарата возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Если прием препарата необходим, следует тщательно следить за плодом, а затем и за новорожденным в течение нескольких дней (48–72 ч) после родов, т.к. возможны развитие брадикардии, угнетение дыхания, снижение АД и гипогликемия. Несмотря на то что при приеме терапевтических доз метопролола лишь небольшие количества препарата выделяются в грудное молоко, новорож-

денного следует держать под наблюдением (возможна брадикардия). Применение препарата в период лактации не рекомендуется. При необходимости применения препарата в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Внутрь. Эгилор® таблетки можно принимать с пищей или вне зависимости от приема пищи. При необходимости таблетку можно разломить пополам.

Дозу следует подобрать постепенно и индивидуально во избежание чрезмерной брадикардии. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Рекомендуемые дозы

Артериальная гипертензия. При мягкой или умеренной степени артериальной гипертензии начальная доза — 25–50 мг два раза в день (утром и вечером). При необходимости суточную дозу можно постепенно повысить до 100–200 мг/сут или добавить другое гипотензивное средство.

Стенокардия. Начальная доза — 25–50 мг от двух до трех раз в сутки. В зависимости от эффекта, эту дозу можно постепенно повысить до 200 мг в сутки или добавить другой антиангинальный препарат.

Поддерживающая терапия после инфаркта миокарда. Обычная суточная доза — 100–200 мг/сут, разделенная на два приема (утром и вечером).

Нарушения ритма сердца. Начальная доза — от 25 до 50 мг два или три раза в день. При необходимости суточную дозу можно постепенно повысить до 200 мг/сут или добавить другое проаритмическое средство.

Гипертиреоз. Обычная суточная доза составляет 150–200 мг в сутки за 3–4 приема.

Функциональные расстройства сердца, сопровождающиеся ощущением сердцебиения. Обычная суточная доза составляет 50 мг 2 раза в день (утром и вечером); при необходимо-

сти ее можно повысить до 200 мг в два приема.

Профилактика приступов мигрени. Обычная суточная доза составляет 100 мг/сут в два приема (утром и вечером); при необходимости ее можно повысить до 200 мг/сут в 2 приема.

Особые группы пациентов

При нарушении функции почек изменение режима дозирования не требуется.

При циррозе печени обычно не требуется изменение дозы в связи с низким связыванием метопролола с белками плазмы крови (5–10%). При тяжелой печеночной недостаточности (например после операции портокавального шунтирования) может возникнуть необходимость в снижении дозы препарата Эгилок®.

У пожилых больных коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Эгилок® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты обычно слабые и обратимые. Перечисленные ниже побочные эффекты зарегистрированы в клинических испытаниях и при терапевтическом применении метопролола. В некоторых случаях связь нежелательного явления с применением препарата достоверно не установлена. Перечисленные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$); часто (1–9,9%); нечасто (0,1–0,9%); редко (0,01–0,09%); очень редко, включая отдельные сообщения ($\leq 0,01\%$).

Со стороны нервной системы: очень часто — повышенная утомляемость; часто — головокружение, головная боль; редко — повышенная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; нечасто — парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения; очень редко — амне-

зия/нарушение памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны CCC: часто — брадикардия, ортостатическая гипотензия (в некоторых случаях возможны синкопальные состояния), похолодание нижних конечностей, ощущение сердцебиения; нечасто — временное усиление симптомов сердечной недостаточности, кардиогенный шок у пациентов с инфарктом миокарда, АВ блокада I степени; редко — нарушения проводимости, аритмия; очень редко — гангрена (у пациентов с нарушениями периферического кровообращения).

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, боль в животе, запор или диарея; нечасто — рвота; редко — сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: нечасто — крапивница, повышенное потоотделение; редко — алоpecia; очень редко — фотосенсибилизация, обострение течения псориаза.

Со стороны дыхательной системы: часто — одышка при физическом усилии; нечасто — бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой; редко — ринит.

Со стороны органов чувств: редко — нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко — звон в ушах, нарушение вкусовых ощущений.

Прочие: нечасто — увеличение массы тела; очень редко — артралгия, тромбоцитопения.

Прием препарата Эгилок® следует прекратить, если какой-либо из перечисленных выше эффектов достигает клинически значимой интенсивности, а его причину достоверно установить невозможно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Антигипертензивные эффекты препарата Эгилок® и других гипотензивных средств при совместном применении обычно усиливаются. Во избежание артериальной гипотензии необходимо тщательное на-

блюдение за пациентами, получающими комбинации таких средств. Однако суммацией эффектов антигипертензивных препаратов можно при необходимости пользоваться для достижения эффективного контроля АД.

Одновременное применение метопролола и БКК типа дилтиазема и верапамила может привести к усилению отрицательного инотропного и хронотропного эффектов. Следует избегать в/в введения БКК типа верапамила пациентам, получающим бета-адреноблокаторы.

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме со следующими средствами

Пероральные антиаритмические препараты (типа хинидина и амиодарона) — риск брадикардии, АВ блокады. Сердечные гликозиды (риск брадикардии, нарушений проводимости; метопролол не влияет на положительный инотропный эффект сердечных гликозидов).

Другие гипотензивные препараты (особенно группы гуанетидина, резерпина, альфа-метилдофа, клонидина и гуанфацина) — из-за риска гипотензии и/или брадикардии.

Прекращение одновременного приема метопролола и клонидина следует обязательно начинать, отменяя метопролол, а затем (через несколько дней) клонидин; если сначала отменить клонидин, может развиваться гипертонический криз.

Некоторые препараты, действующие на ЦНС, например снотворные, транквилизаторы, три- и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики и этанол, повышают риск артериальной гипотензии.

Средства для наркоза (риск угнетения сердечной деятельности).

Альфа- и бета-симпатомиметики (риск артериальной гипертензии, значительной брадикардии; возможность остановки сердца).

Эрготамин (усиление вазоконстрикторного эффекта).

Бета₁-симпатомиметики (функциональный антагонизм).

НПВС (например индометацин) — могут ослаблять антигипертензивный эффект.

Эстрогены (возможно снижение антигипертензивного эффекта метопролола).

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин (метопролол может усилить их гипогликемические эффекты и маскировать симптомы гипогликемии).

Курареподобные миорелаксанты (усиление нервно-мышечной блокады).

Ингибиторы микросомальных ферментов печени (например циметидин, этанол, гидралазин; избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, например пароксетин, флуоксетин и сертралин) — усиление эффектов метопролола вследствие повышения его концентрации в плазме крови.

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин и барбитураты): эффекты метопролола могут снижаться вследствие повышения печеночного метаболизма.

Одновременное применение средств, блокирующих симпатические ганглии, или других бета-адреноблокаторов (например глазные капли), или ингибиторов МАО, требует тщательного медицинского наблюдения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* выраженное снижение АД, синусовая брадикардия, предсердно-желудочковая блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, асистолия, тошнота, рвота, бронхоспазм, цианоз, гипогликемия, потеря сознания, кома. Перечисленные выше симптомы могут усиливаться при одновременном приеме этанола, гипотензивных препаратов, хинидина и барбитуратов.

Первые признаки передозировки появляются через 20 мин — 2 ч после приема препарата.

Лечение: необходимо тщательное наблюдение за пациентом (контроль

АД, ЧСС, частоты дыхания, функции почек, концентрации глюкозы в крови, электролитов сыворотки крови) в условиях отделения интенсивной терапии.

Если препарат был принят недавно, промывание желудка с применением активированного угля может снизить дальнейшее всасывание препарата (если промывание невозможно, можно вызвать рвоту, если больной в сознании).

В случае чрезмерного снижения АД, брадикардии и угрозы сердечной недостаточности — в/в, с интервалом в 2–5 мин назначаются бета-адреномиметики — до достижения желаемого эффекта или в/в вводится 0,5–2 мг атропина. При отсутствии положительного эффекта — допамин, добутамин или норэпинефрин (норадреналин). При гипогликемии — введение 1–10 мг глюкагона; установка временного водителя ритма. При бронхоспазме следует ввести бета₂-адреномиметики. При судорогах — медленное в/в введение диазепама. Гемодиализ неэффективен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Контроль больных, принимающих бета-адреноблокаторы, включает регулярное измерение ЧСС и АД, концентрации глюкозы крови у больных сахарным диабетом. При необходимости, для больных сахарным диабетом дозу инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь следует подобрать индивидуально. Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд./мин. При приеме дозы выше 200 мг в сутки уменьшается кардиоселективность.

При сердечной недостаточности лечение препаратом Эгилор® начинают только после достижения стадии компенсации сердечной функции.

Возможно усиление выраженности реакций повышенной чувстви-

тельности и отсутствие эффекта от введения обычных доз эпинефрина (адреналина) у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Анафилактический шок может протекать тяжелее у больных, принимающих Эгилор®.

Может усилить симптомы нарушения периферического артериального кровообращения.

Следует избегать резкого прекращения приема препарата Эгилор®. Препарат следует отменять постепенно, путем снижения доз в течение примерно 14 дней. Резкая отмена может усилить симптомы стенокардии и повысить риск коронарных нарушений. Особое внимание при отмене препарата необходимо уделять пациентам с заболеванием коронарных артерий.

При стенокардии напряжения подобранная доза препарата Эгилор® должна обеспечивать ЧСС в покое в пределах 55–60 уд./мин, при нагрузке — не более 110 уд./мин.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения бета-адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

Эгилор® может маскировать некоторые клинические проявления гипертиреоза (например тахикардию). Резкая отмена у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.

При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы крови до нормального уровня. В случае назначения препарата Эгилор® больным сахарным диабетом следует контролировать концентрацию глюкозы крови и при необходимости корректировать дозу инсулина или гипогликемических

средств для приема внутрь (см. «Взаимодействие»).

При необходимости назначения пациентам с бронхиальной астмой, в качестве сопутствующей терапии используют бета₂-адреностимуляторы; при феохромоцитоме — альфа-адреноблокаторы.

При необходимости проведения хирургического вмешательства необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о проводимой терапии (выбор средства для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием), отмена препарата не рекомендуется.

Препараты, снижающие запасы катехоламинов (например резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания препаратов, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления чрезмерного снижения АД или брадикардии.

У пожилых пациентов рекомендуется регулярно осуществлять контроль функции печени. Коррекция режима дозирования требуется только в случае появления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), выраженного снижения АД (сАД ниже 100 мм рт. ст.), АВ блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени; иногда необходимо прекратить лечение. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется осуществлять контроль функции почек.

Следует проводить особый контроль состояния больных с депрессивными расстройствами, принимающих метопролол; в случае развития депрессии, вызванной приемом бета-адреноблокаторов, рекомендуется прекратить терапию.

При возникновении прогрессирующей брадикардии следует снизить дозу или прекратить прием препарата.

Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных препарат не рекомендуется применять у детей. *Влияние на способность управлять транспортными средствами и сложной техникой.* Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, 25 мг:* по 60 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ крышкой с амортизатором-гармошкой, с контролем первого вскрытия. 1 фл. упакован в картонную пачку. Или по 20 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевая фольга. 3 блистера упакованы в картонную пачку.

Таблетки, 50 мг: по 60 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ крышкой с амортизатором-гармошкой, с контролем первого вскрытия. 1 фл. упакован в картонную пачку. Или по 15 табл. в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевая фольга. 4 блистера упакованы в картонную пачку.

Таблетки, 100 мг: по 30 или 60 табл. во флаконе коричневого стекла с ПЭ крышкой с амортизатором-гармошкой, с контролем первого вскрытия. 1 фл. упакован в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭЛАПРАЗА® (ELAPRASE)

Идурсульфаз 288*

*Shire Pharmaceutical Contracts Limited
(Великобритания)*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мл

активное вещество:

идурсульфаз 2 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид — 8 мг; натрия гидрофосфата гептагидрат — 0,99 мг; натрия дигидрофосфата моногидрат — 2,25 мг; полисорбат 20 — 0,0002 мл; вода для инъекций — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачный или слабо опалесцирующий бесцветный раствор.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синдром Хантера представляет собой X-сцепленное рецессивное наследственное заболевание, вызванное недостаточным уровнем в организме лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы. Функцией идуронат-2-сульфатазы является катаболизм гликозамингликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепаран сульфата путем разрушения олигосахаридсвязанных сульфатных половинок. В связи с отсутствием или наличием дефектного фермента идуронат-2-сульфатазы у пациентов с синдромом Хантера ГАГ прогрессивно накапливаются в лизосомах клеток, приводя к клеточному перенасыщению, органомегалии, разрушению тканей и нарушению функции органов.

Идурсульфаза — это очищенная форма лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы, полученная на линии клеток человека, обеспечивающая профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента. Идурсульфаза секретируется в виде 525-аминокислотного гликопротеина и содержит 8 N-связанных гликозилированных участков, которые занимают цепочки сложных гибридных олигосахаридов, а также олигосахаридов с большим содержанием маннозы.

Молекулярная масса идурсульфазы составляет примерно 76 кДа.

Элапраза®, вводимая в/в пациентам с синдромом Хантера, обеспечивает поступление экзогенного фермента в клеточные лизосомы. Манно-



зо-6-фосфатные остатки (М6Ф) на олигосахаридных цепях позволяют ферменту специфически связываться с М6Ф-рецепторами на клеточной поверхности, что приводит к интернализации фермента, нацеленного на внутриклеточные лизосомы, и последующему катаболизму накопленных ГАГ. В общей сложности 108 пациентов мужского пола с синдромом Хантера и широким спектром симптомов были включены в два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, 106 из них продолжили терапию в ходе двух открытых расширенных исследований.

В ходе рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в течение 52 нед 96 пациентов в возрасте от 5 до 31 года получали препарат Элапраза® в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю (n=32) или 0,5 мг/кг 1 раз в 2 нед (n=32), или плацебо (n=32). В исследование были включены пациенты с документально подтвержденным дефицитом активности фермента идуронат-2-сульфатазы, долей прогнозируемой форсированной жизненной емкости легких (ЖЕЛ) <80% и широким диапазоном

клинической выраженности заболевания.

Первичным критерием оценки эффективности являлся двухкомпонентный комбинированный показатель на основе суммы рангов изменения от начала до конца исследования расстояния, пройденного за 6 мин (6-минутный тест ходьбы или 6-МТ), в качестве показателя выносливости и процент прогнозируемой форсированной ЖЕЛ в качестве показателя функции легких. Этот критерий существенно отличался у пациентов, еженедельно получавших лечение, от такового в группе плацебо ($p=0,0049$).

Дополнительный анализ клинической эффективности проводился по отдельным компонентам первичного комбинированного критерия, абсолютным изменениям ЖЕЛ, изменениям концентрации ГАГ в моче и размеров печени и селезенки, объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и динамике массы левого желудочка (МЛЖ).

В целом у 11 из 31 (36%) пациентов в группе еженедельной терапии по сравнению с 5 из 31 (16%) больными

в группе плацебо повысилось значение ОФВ1 по крайней мере на 0,02 л во время или перед окончанием исследования, что указывает на дозозависимое снижение обструкции дыхательных путей. У пациентов в группе еженедельной терапии существенно, в среднем на 15%, улучшилось ОФВ1 на момент завершения исследования. Концентрация ГАГ в моче снизилась ниже ВГН (определяется как 126,6 мкг ГАГ/мг креатинина) у 50% больных, получавших еженедельную терапию.

У 80% (20 больных) из 25 больных с гепатомегалией в начале исследования, еженедельно получавших лечение препаратом, отмечено уменьшение размеров печени к концу исследования до нормы.

Из 9 больных в группе еженедельной терапии с исходным увеличением размеров селезенки у 3 больных размеры селезенки восстановились до нормальных к концу исследования.

Примерно у половины пациентов из группы еженедельной терапии (15 из 32; 47%) выявлена гипертрофия левого желудочка в начале исследования, которая определялась по индекс-

Таблица

Критерий оценки	52 нед терапии 0,5 мг/кг 1 раз в неделю			
	Маргинально взвешенный (ОМ) (среднее (SE))		Среднее изменение в группе лечения по сравнению с группой плацебо	Р-значение (по сравнению с плацебо)
	Идурсульфаз	Плацебо		
Комбинированный критерий (6-МТ и % ЖЕЛ)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19 (6,5)	0,0049
6-МТ (м)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
% прогнозируемой ЖЕЛ	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,065
ЖЕЛ, абсолютный объем (л)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Концентрация ГАГ в моче (мкг ГАГ/мг креатинина)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% изменения размеров печени	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% изменения размеров селезенки	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

су МЛЖ $>103 \text{ г/м}^2$. У 6 (40%) из этих больных нормализовалась МЛЖ к концу исследования.

Все больные еженедельно получали идурсульфазу в течение 3,2 года в рамках дополнительного расширенного исследования (*TKT024EXT*).

У пациентов, при рандомизации еженедельно получавших идурсульфазу в рамках исследования *TKT024*, среднее максимальное улучшение дистанции, пройденной за 6 мин, наступило к 20-му мес, а средняя доля прогнозируемой ЖЕЛ достигла максимума к 16-му мес.

У всех пациентов наблюдалось статистически значимое среднее увеличение дистанции, пройденной за 6 мин, в большинство моментов времени оценки от начала лечения (для пациентов, получавших идурсульфазу, началом являлось начало исследования *TKT024*, а для больных, получавших плацебо, началом являлась 53-я нед), при этом значительное среднее и доля увеличения дистанции ходьбы варьировали от 13,7 до 41,5 м и от 6,4 до 11,7% (максимум к 20-му мес). В большинство моментов времени определения у больных, первоначально получавших еженедельную терапию в рамках исследования *TKT024*, их дистанция ходьбы улучшилась в большей степени, чем в двух других группах лечения.

Средняя доля прогнозируемой ЖЕЛ существенно увеличилась к 16-му мес у всех больных, хотя к 36-му мес она была схожа с исходным значением. У пациентов с наиболее тяжелыми легочными заболеваниями в начале исследования (согласно измерениям доли прогнозируемой ЖЕЛ) наблюдалось минимальное улучшение. Статистически значимые увеличения абсолютного объема ЖЕЛ от начала терапии наблюдались во время большинства визитов в каждой предшествующей группе лечения в рамках исследования *TKT024*. Изменения средних значений от 0,07 до 0,31 л и доли

варьировали от 6,3 до 25,1% (максимум к 30-му мес). Изменения средних значений и доли в каждый момент времени от начала лечения были наибольшими в группе еженедельной терапии в рамках исследования *TKT024*. Во время последнего визита в рамках исследования *TKT024* у 21/31 пациентов из группы еженедельной терапии, 24/32 больных из группы лечения 1 раз в 2 нед и у 18/31 пациентов из группы плацебо наблюдалась окончательная нормализация концентрации ГАГ в моче, которая была ниже ВГН. Изменения концентрации ГАГ в моче были самыми ранними признаками клинического улучшения на фоне терапии идурсульфазой, а наибольшее снижение концентрации ГАГ в моче наблюдалось в течение первых 4 мес терапии во всех группах лечения; изменения с 4 по 36 мес были незначительными. Чем выше концентрация ГАГ в моче в начале исследования, тем в большей степени снижается концентрация ГАГ в моче в период лечения идурсульфазой.

Уменьшения размеров печени и селезенки, наблюдавшиеся в конце исследования *TKT024* (53-я нед), сохранялись во время дополнительного исследования (*TKT024EXT*) у всех пациентов вне зависимости от предыдущего распределения в группы. Размеры печени восстановились до нормальных к 24-му мес у 73% (52 из 71) пациентов, имевших гепатомегалию в начале исследования. Кроме того, размеры печени в среднем сократились в максимальной степени к 8-му мес у всех пациентов, ранее получавших лечение, при этом к 36-му мес наблюдалось незначительное увеличение размеров печени. Уменьшение размера печени не зависело от возраста, тяжести заболевания, наличия антител или нейтрализующих антител. В ходе исследования *TKT024* размеры селезенки восстановились до нормальных к 12-му и 24-му мес у 9,7%

больных со спленомегалией, получавших еженедельную терапию.

В ходе исследования *ТКТ024* средний индекс МЛЖ оставался стабильным в течение 36 мес терапии идурсульфазой во всех группах лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Механизм поглощения идурсульфазы опосредован селективным связыванием с М6Ф-рецепторами. До интернализации клетками она локализуется в клеточных лизосомах, тем самым ограничивая распределение белка. Деградация идурсульфазы происходит путем белкового гидролиза с образованием небольших пептидных остатков и аминокислот, таким образом нарушение функции почек или печени не влияет на фармакокинетические параметры идурсульфазы.

Оценка фармакокинетических параметров проводилась у 10 пациентов на 1-й и 27-й нед после внутривенного 3-часового введения препарата Элапраза® в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю. После 27 нед терапии различий в фармакокинетических параметрах не отмечено.

Таблица

**Фармакокинетические параметры
(среднее значение, стандартное отклонение)**

Фармакокинетические параметры	Неделя 1	Неделя 27
C_{max} , мкг/мл	1,5 (0,6)	1,1 (0,3)
AUC, мкг·мин/мл	206 (87)	169 (55)
$T_{1/2\alpha}$, мин	44 (19)	48 (21)
Cl, мл/мин/кг	3 (1,2)	3,4 (1)
V_{ss} , %BW	21 (8)	25 (9)

По результатам стандартных доклинических исследований фармакологии безопасности, токсичности после однократного и повторного введения препарата, репродуктивной токсичности и токсичного влияния на развитие эмбриона/плода и воздействия на ферти-

льность у самцов не установлено специфического риска для человека.

Исследования на животных не обнаружили прямого или опосредованного нежелательного влияния препарата на беременность, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие.

В исследованиях, проведенных на животных, не обнаружено экскреции идурсульфазы в грудное молоко.

ПОКАЗАНИЯ. Длительное лечение пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.

Применение у больных с нарушением функции печени и почек. Опыт клинического применения препарата у больных с нарушениями функции печени и почек отсутствует.

Применение у пожилых больных. Опыт применения препарата у пациентов старше 65 лет отсутствует.

Применение у детей. У детей до 5 лет нет опыта применения препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В исследованиях репродуктивной функции самцов крыс не отмечено воздействий препарата Элапраза® на фертильность животных.

Отсутствуют данные о применении идурсульфазы у беременных женщин. По результатам исследований, проведенных у животных, не выявлено прямого или косвенного нежелательного влияния препарата на репродуктивную функцию. В качестве меры предосторожности, предпочтительно избегать применения препарата Элапраза® во время беременности.

Неизвестно, выделяется ли идурсульфаза с грудным молоком. Данные, полученные у животных, подтвердили экскрецию идурсульфазы в грудное молоко. Невозможно исключить риск для детей, получающих грудное вскармливание.

мливание, поэтому решение о продолжении грудного вскармливания или продолжении приема препарата Элапраза® должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Элапраза® для кормящей матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Только для в/в инфузий.

Введение препарата Элапраза® необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского работника, который имеет опыт лечения больных с мукополисахаридозом II типа или другими наследственными нарушениями метаболизма.

Препарат Элапраза® следует вводить в/в в течение 3 ч в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю. Время введения можно постепенно уменьшить до 1 ч, если на фоне инфузий не развиваются нежелательные реакции.

Дети. Детям и подросткам следует вводить препарат в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю.

У пациентов с хорошей переносимостью лечения возможно проводить инфузионное введение препарата Элапраза® на дому.

В настоящее время отсутствует опыт клинического применения препарата Элапраза® у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, детей до 5 лет, а также пациентов старше 65 лет.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований препарата Элапраза®, почти во всех случаях были легкими или умеренными по степени тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с введением препарата, в виде кожных реакций (сыпь, зуд, крапивница), лихорадки, головной боли и повышения АД. По мере продолжения терапии частота развития реакций, связанных с инфузией, снижалась.

Нежелательные лекарственные реакции, перечисленные ниже, представ-

лены по классу системного органа в порядке уменьшения серьезности и согласно следующим частотам: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ – $<1/10$). Частота нежелательного явления на одного больного определяется в зависимости от количества больных, получивших лечение. Также включены нежелательные лекарственные реакции, отмеченные после регистрации препарата (категория частоты — неизвестно).

Со стороны иммунной системы: неизвестно — анафилактическая реакция.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — головокружение, тремор.

Со стороны сердца: часто — цианоз, аритмия, тахикардия.

Со стороны сосудов: очень часто — повышение АД, приливы крови к коже лица; часто — снижение АД.

Респираторные заболевания, заболевания органов грудной клетки и средостения: очень часто — свистящее дыхание, одышка; часто — гипоксия, учащенное дыхание, бронхоспазм, кашель.

Со стороны ЖКТ: очень часто — боль в животе, тошнота, диспепсия; часто — отек языка.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — крапивница, сыпь, зуд; часто — эритема.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто — боль в груди; часто — артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — реакция, связанная с введением препарата, лихорадка, отечность в области инфузии; часто — отек лица, периферический отек.

В ходе исследований препарата Элапраза® у 5 пациентов, получавших препарат в дозе 0,5 мг/кг ежедневно или через неделю, были отмечены серьезные нежелательные реакции. На фоне одной или нескольких инфузий у 4 больных развилась гипоксия, которая потребовала введе-

ния кислорода трем пациентам с тяжелыми обструктивными заболеваниями дыхательных путей (2 пациентам ранее проводилась трахеотомия). Наиболее тяжелая инфузионная реакция, проявившаяся кратковременными судорогами, развилась у 1 пациента на фоне обострения инфекционного респираторного заболевания, и сопровождалась гипоксией во время введения препарата. У четвертого больного с менее тяжелым течением основного заболевания неблагоприятная реакция спонтанно разрешилась после прекращения введения препарата. Впоследствии при использовании более медленной скорости вливания и проведении предварительной подготовки пациентов (назначение низких доз кортикостероидов, антигистаминных препаратов, ингаляций бета-агонистов) эти явления повторно не развивались.

У пятого больного с ранее выявленной кардиопатией во время исследования были зарегистрированы преждевременные желудочковые комплексы и тромбоэмболия легочной артерии.

После регистрации препарата получены сообщения о развитии анафилактических реакций.

В рамках всех проведенных исследований у 53/107 больных (50%) вырабатывались антитела класса IgG к идурсульфазе. У 9 из этих пациентов вырабатывались также антитела к идурсульфазе класса IgM, а у 4 больных выявлены антитела класса IgA. Общий уровень нейтрализующих антител составил 26/107 больных (24%). В ходе 52-недельного исследования уровни серопозитивности достигали максимума к 18–27-й нед и устойчиво снижались в течение всей остальной части этого исследования.

В целом, пациенты с выявленными антителами IgG были более склонны к связанным с применением препарата инфузионным реакциям, нежели те, у кого такие антитела не выявлялись. Однако общая частота неблагоприят-

ных явлений, связанных с инфузией препарата, уменьшалась с течением времени, независимо от уровня антител. Экскреция ГАГ с мочой была несколько снижена у пациентов с выявленными антителами к идурсульфазе.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Не проводилось исследований взаимодействия препарата Элапраза® с другими ЛС. Однако согласно результатам исследований метаболизма препарата в клеточных лизосомах, идурсульфазе не должна вступать во взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются в организме с помощью системы цитохрома P450.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Неизвестны случаи передозировки препарата Элапраза®.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. У пациентов, получавших идурсульфазу, могут развиваться реакции, связанные с инфузией. Во время клинических исследований наиболее частыми реакциями, связанными по времени с введением идурсульфазы, были кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница), лихорадка, головная боль, артериальная гипертензия и приливы крови к коже лица. Побочные реакции купировали путем снижения скорости введения препарата, прекращения инфузии или введения антигистаминных и жаропонижающих средств, низких доз ГКС (преднизон и метилпреднизолон) или ингаляции бета-агонистов. Во время клинических исследований ни одному из пациентов не отменили терапию из-за развития нежелательной реакции, связанной с инфузией препарата.

Особые меры предосторожности необходимы при введении препарата Элапраза® пациентам с тяжелым сопутствующим заболеванием дыхательных путей. У этих больных следует ограничивать или тщательно контролировать использование антигистаминных препаратов или других седативных средств. В некоторых случаях

может потребоваться поддержание положительного давления в дыхательных путях.

Следует отложить введение препарата Элапраза®, если у пациента развилось ОРЗ с повышением температуры тела. Для больных, использующих заместительную кислородотерапию, необходимо иметь запас кислорода во время введения препарата на случай развития нежелательной реакции.

У пациентов, у которых вырабатываются антитела против идиурсульфазы классов IgM или IgG, повышен риск развития инфузионных реакций и других нежелательных явлений.

У некоторых пациентов, получавших препарат Элапраза®, были зарегистрированы жизнеугрожающие анафилактические реакции. Отсроченные признаки анафилактических реакций наблюдались и спустя 24 ч после первоначальной реакции. При развитии анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Следует придерживаться текущих стандартов неотложной терапии. Пациентам с тяжелыми или рефрактерными анафилактическими реакциями может потребоваться длительное клиническое наблюдение. Пациентам, у которых в прошлом отмечались анафилактические реакции на введение препарата Элапраза®, назначать препарат повторно следует с осторожностью.

Особые меры предосторожности необходимы при введении препарата Элапраза® беременным или кормящим грудью женщинам.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Каждый флакон препарата Элапраза® предназначен только для однократного применения и содержит 6 мг идиурсульфазы в 3 мл концентрата. Перед в/в введением концентрат препарата Элапраза® необходимо развести 0,9% раствором натрия хлорида.

- Следует определить количество флаконов, которые необходимо развести, с учетом массы тела больного и рекомендуемой дозы (0,5 мг/кг).

- Запрещено использовать препарат, если концентрат изменил цвет или в нем обнаружены посторонние включения.

- Следует извлечь рассчитанный объем препарата Элапраза® из соответствующего количества флаконов и развести в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

- После разведения раствор необходимо осторожно перемешать, не встряхивая.

Необходимо обеспечить стерильные условия при подготовке растворов, т.к. препарат Элапраза® не содержит консерванты или бактериостатические вещества.

ФОРМА ВЫПУСКА. Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/мл. По 3 мл препарата во флаконе из бесцветного стекла типа 1 (Ph Eur, USP), вместимостью 5 мл, укупоренном бутылкаучковой пробкой, покрытой фтористой смолой, и уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой. По 1, 4 или 10 фл. в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭЛЬКАР® (ELCAR)

Левокарнитин* 360

ООО «ПИК-ФАРМА» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

✦ Раствор для приема

внутри 1 мл
активное вещество:

левокарнитин (карни-
фит) 300 мг
вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат — 1,2 мг; метилпарагидроксибензоат — 0,5 мг; пропилпарагидрокси-



р-р для приема внутрь 300 мг/мл,
фл. пластик. 25 мл, пач. картон. 10
Элькар®

бензоат — 0,2 мг; воды очищенной — до 1 мл

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость. Допускается наличие специфического запаха.

ФАРМАКОДИНАМИКА. L-карнитин — природное вещество, родственное витаминам группы В.

Участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу β -окисления с образованием аденозинтрифосфорной кислоты и ацетил-КоА. Улучшает белковый и жировой обмен, повышает секрецию и ферментативную активность желудочного и кишечного соков, улучшает усвоение пищи, снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в мышцах. Повышает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза, способствует экономному расхо-

дованию гликогена и увеличивает его запасы в печени и мышцах.

Оказывает анаболическое и липолитическое действие. Нормализует повышенный основной обмен при гипертиреозе: является периферическим (косвенным) антагонистом действия тиреоидных гормонов, а не прямым ингибитором функции щитовидной железы. Улучшает обмен веществ и энергообеспечение тканей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Хорошо всасывается в кишечнике, концентрация в плазме крови достигает максимума через 3 ч и сохраняется в терапевтическом диапазоне в течение 9 ч. Легко проникает в печень, миокард, медленнее — в мышцы. Выводится почками, преимущественно в виде ацильных эфиров.

ПОКАЗАНИЯ. В составе комплексной терапии:

- интенсивные физические и психоэмоциональные нагрузки для повышения работоспособности, выносливости, снижения утомляемости, в т.ч. у пожилых лиц;
- в период реабилитации после перенесенных заболеваний и хирургических вмешательств, травм, в т.ч. для ускорения регенерации тканей;
- комплексная терапия хронического гастрита и хронического панкреатита с пониженной секреторной функцией;
- комплексная терапия кожных заболеваний (псориаз, себорейная экзема, очаговая склеродермия и дискоидная красная волчанка);
- гипертиреоз легкой степени;
- неврологические проявления при сосудистых, токсических и травматических поражениях головного мозга;
- синдром нервной анорексии;
- заболевания, сопровождающиеся недостатком карнитина или его повышенной потерей (миопатия, кардиомиопатия, митохондриальные заболевания, наследственные забо-

левания с сопутствующей митохондриальной недостаточностью), — для восполнения его дефицита, в составе комплексной терапии;

- в педиатрической практике (лечение детей до 3 лет, под наблюдением врача): при выхаживании недоношенных младенцев, новорожденных, перенесших родовую травму или асфиксию; дети с вялым сосательным рефлексом и низкой прибавкой массы тела; сниженным мышечным тонусом, при недостаточном развитии двигательных и психических функций, а также с целью профилактики этих нарушений у детей «группы риска»; при задержке роста и недостатке массы тела у детей и подростков до 16 лет;
- у взрослых в спортивной медицине и при интенсивных тренировках (в период тренировочного процесса при отработке аэробной производительности): для улучшения скоростно-силовых показателей и координации движений, для увеличения мышечной массы и редукции жировой массы тела, для профилактики посттранинговочного синдрома (ускорения восстановительных процессов после физических нагрузок), при травматических повреждениях с целью ускорения регенерации мышц.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. В связи с отсутствием исследований применение при беременности и в период лактации не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат применяется в составе комплексной терапии.

Внутрь, за 30 мин до еды, дополнительно разбавляя жидкостью.

При длительных физических и психоэмоциональных нагрузках: от 0,75 г (1/2 мерной ложки или 2,5 мл) 3 раза



р-р для приема внутрь 300 мг/мл, фл. темн. стекл. 100 мл [с мерн. стак.], фл.-кап. темн. стекл. 50 мл [с мерн. ложкой], фл.-кап. темн. стекл. 25 мл; пач. картон. 1

Элькар®

в день до 2,25 г (1,5 мерной ложки или 7,5 мл) 2–3 раза в день.

При нервной анорексии, а также в период реабилитации после перенесенных заболеваний и хирургических вмешательств и травм: по 1,5 г (1 мерная ложка или 5 мл) 2 раза в день. Курс лечения — в течение 1–2 мес.

В комплексной терапии хронического гастрита и хронического панкреатита с пониженной секреторной функцией: по 0,375 г (1/4 мерной ложки или 1,25 мл) 2 раза в день. Курс лечения — в течение 1–1,5 мес.

Для лечения кожных заболеваний: по 0,75 г (1/2 мерной ложки или 2,5 мл). Курс лечения — в течение 2–4 нед.

При гипертиреозе легкой степени: по 0,25 г (13 капель) 2–3 раза в день. Курс лечения — 20 дней. Курс лечения повторяют после 1–2 мес перерыва или назначают в течение 3 мес без перерыва.

При сосудистых, токсических и травматических поражениях головного мозга: по 0,75 г (1/2 мерной ложки или 2,5 мл) в сутки. Курс лечения — в течение 3–5 дней. При необходимости через 12–14 дней назначают повторный курс.

При заболеваниях, сопровождающихся недостатком карнитина (первичная и вторичная карнитиновая недостаточность): до 50–100 мг/кг (2–5 капель/кг) массы тела с кратностью приема 2–3 раза в день. Курс лечения — в течение 3–4 мес.

Детям назначают в виде добавки к сладким блюдам (кисель, компот, сок). Детям до 3-х лет доза определяется лечащим врачом. От 3 до 6 лет — в разовой дозе 0,1 г (5 капель) 2–3 раза в день, в суточной дозе 0,2–0,3 г (11–16 капель). Курс лечения — 1 мес. Детям от 6 до 12 лет — в разовой дозе 0,2–0,3 г (11–16 капель) 2–3 раза в день, в суточной дозе 0,4–0,9 г (22–48 капель). Курс лечения — не менее 1 мес.

При задержке роста: по 0,25 г (13 капель) 2–3 раза в день. Курс лечения — 20 дней. Курс лечения повторяют после 1–2 мес перерыва или назначают в течение 3 мес без перерыва.

В спортивной медицине и при интенсивных тренировках: по 2,5 г 1–3 раза в день (суточная доза 2,5–7,5 г); в случае использования с лечебной целью — 70–100 мг/кг/сут (5–7,5 г/сут). Курс приема — 3–4 нед в предсоревновательный период. В период тренировочного процесса — до 6–8 нед.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможны аллергические реакции, гастралгия, диспепсия, миастения (у пациентов с уремией).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. ГКС способствуют накоплению препарата в тканях (кроме печени), другие анаболики усиливают эффект.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. Симптомы: диспепсические расстройства, миастенические расстройства (у пациентов с уремией).

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Лечение детей в возрасте до 3-х лет осуществлять под наблюдением врача. Препарат не оказывает влияния на выполнение потенции-

льно опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора и т.п.).

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для приема внутрь, 300 мг/мл.

100 мл стеклянный флакон. По 100 мл во флаконах темного стекла, укупоренных крышками с контрольным кольцом первого вскрытия. На флакон надевается мерный стаканчик объемом 20 мл. Каждый флакон помещают в пачку из картона.

50 мл стеклянный флакон. По 50 мл во флаконах темного стекла, укупоренных крышками с капельницами с контрольным кольцом первого вскрытия. Каждый флакон вместе с мерной ложкой номинальным объемом 5 мл с рисками с маркировкой «1/4» и «1/2» (что соответствует 1, 25 и 2,5 мл) помещают в пачку из картона.

25 мл стеклянный флакон. По 25 мл во флаконах темного стекла, укупоренных крышками с капельницами с контрольным кольцом первого вскрытия. Каждый флакон помещают в пачку из картона.

25 мл пластиковый флакон. По 25 мл во флаконах пластиковых, укупоренных крышками с контрольным кольцом первого вскрытия. 10 или 20 пластиковых флаконов помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. Без рецепта.

ЭНДОНОРМ® (ENDONORM®)

ООО «Фитопанацея» (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы 1 капс.
экстракт корней и корневищ лапчатки белой. 200 мг
экстракт корней солодки голой. 50 мг

экстракт травы череды
трехраздельной. 80 мг
порошок слоевищ ла-
минарии сахаристой. 70 мг

ХАРАКТЕРИСТИКА. Биологически активная добавка к пище растительного происхождения.

ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ. *Тиреотропное и гонадотропное.* Способствует восстановлению функциональной активности и морфологической структуры щитовидной железы, а также оказывает благоприятное действие при комплексном лечении гиперпластических заболеваний женской репродуктивной системы.

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ. Активными компонентами препарата Эндонорм® являются следующие вещества растительного происхождения:

- Альбанин®, тритерпеновые гликозиды и сумма фенольных соединений *лапчатки белой*, которые влияют на выработку тиреотропного гормона передней долей гипофиза, воздействуют на пролиферативные процессы в тиреоидной ткани, способствуют восстановлению эутиреоидного состояния;
- глицирризиновые кислоты *солодки голой* нормализуют работу надпочечников, иммунной и половой систем, обеспечивают восстановление гормонального баланса организма;
- иридоиды и флавоноидные соединения растения *череды трехраздельной* обладают иммуномодулирующей активностью, способствуют усилению терапевтического эффекта при аутоиммунном тиреоидите.

Ламинария сахаристая восполняет дефицит макро- и микроэлементов, тем самым нормализует биохимические процессы в тиреоидной ткани.

Эндонорм® способствует поддержанию гормонального баланса, в т.ч. у женщин в период менопаузы.

Эндонорм® может оказывать благоприятное действие при гипотиреозе различного генеза, аутоиммунном тиреоидите, эутиреоидном зобе (диф-



фузном, узловом, многоузловом), эндемическом зобе (диффузном, узловом, многоузловом).

Повышает эффективность комплексного лечения заболеваний щитовидной железы, климактерического синдрома и гиперпластических заболеваний женской репродуктивной системы (мастопатии, эндометриоза, гиперплазии эндометрия).

РЕКОМЕНДУЕТСЯ. В качестве источника тритерпеновых гликозидов и фенольных соединений, глицирризиновых кислот, иридоидов и флавоноидных соединений, микро- и макроэлементов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная непереносимость компонентов препарата, острые воспалительные заболевания органов пищеварительной системы, беременность и кормление грудью, детский возраст до 12 лет (в связи с недостаточностью клинических данных).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, с небольшим количеством воды, за 10 минут до еды — по 1 капс. 3 раза в день. Перед применением рекомендуется проконсультирова-

тсь с врачом. По рекомендации врача дневная доза может быть увеличена до 6 капс. Продолжительность курса составляет от 2 до 6 мес и более.

При климактерическом синдроме — по 1 капс. 3 раза в день.

Детям старше 12 лет — по 1 капс. 2 раза в день.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Совместное применение Эндоорма® с тиреоидными гормонами и тиреостатиками нежелательно из-за возможного искажения фармакологических эффектов.

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы. Во флаконах по 60 и 90 шт.

ЭСЛИДИН® (ESLIDINE)

STADA CIS (Россия)



капс. уп. контурн. яч. 10,
пач. картон. 3

Эслидин®

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Капсулы. 1 капс.

активное вещество:

липоид ППЛ-400 (фосфолипиды) 300 мг
(в пересчете на 100% содержание полиненасыщенных фосфолипидов из соевого лецитина — фракция PPL)

метионин 100 мг
(в пересчете на 100% вещество)

масло соевое до 550 мг

состав твердой желатиновой капсулы: титана диоксид; железа оксид черный; железа оксид красный; железа оксид желтый; вода очищенная; желатин

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Твердые желатиновые капсулы №0, корпус светло-коричневого цвета и крышечка — коричневого цвета. *Содержимое капсул:* желто-коричневая или коричневая однородная масса от мажеобразной до более плотной консистенции с характерным запахом.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Комбинированный препарат. Оказывает гепатопротекторное действие, нормализует все виды обмена веществ (жировой, белковый, углеводный).

Метионин, один из активных компонентов препарата, — это незаменимая аминокислота, которая является источником подвижных метильных групп. Метионин необходим для синтеза холина. Увеличение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных (внутренних) фосфолипидов и уменьшению отложения в печени нейтрального жира. Метионин также необходим для обезвреживания ксенобиотиков. При атеросклерозе снижает концентрацию холестерина и повышает концентрацию фосфолипидов крови.

Эссенциальные фосфолипиды — это незаменимые факторы для развития и функционирования клеток печени. Основная фракция эссенциальных фосфолипидов в препарате представлена фосфатидилхолином (73%), который является основным компонентом биологических мембран. Попадая в организм, фосфатидилхолин восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты, нормализуя тем самым проницае-

мость и усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал клеток печени.

Метионин и эссенциальные фосфолипиды усиливают действие друг друга, являясь источником эндогенных (внутренних) и экзогенных (поступающих в организм) фосфолипидов соответственно, улучшают функциональное состояние клеток печени и оказывают гепатопротекторный (защитный) эффект.

Метионин также участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, преобразует действие гормонов, витаминов (В₁₂, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов, белков, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования. Эслидин® восстанавливает функцию печени, повышает ее дезинтоксикационную способность, а также нормализует жировой, углеводный и белковый обмен веществ в организме.

ПОКАЗАНИЯ

- **гастроэнтерология:** жировая дистрофия печени различной этиологии; острый и хронический гепатит (кроме вирусного); цирроз печени; токсическое поражение печени — алкогольное, наркотическое, лекарственное; нарушение функции гепатоцитов (как осложнение при других заболеваниях); пред- и послеоперационное лечение при операциях в области гепатобилиарной зоны;
- **дерматология:** псориаз в составе комплексной терапии;
- **неврология:** атеросклероз сосудов головного мозга в составе комплексной терапии;
- **эндокринология:** сахарный диабет в составе комплексной терапии; истощение, дистрофия;
- **кардиология:** атеросклероз коронарных артерий в составе комплексной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность (повышенная чувствительность) к компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- печеночная энцефалопатия;
- вирусный гепатит;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью: в период беременности; дети от 3 до 7 лет; почечная недостаточность (из-за опасности нарастания гиперазотемии).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Исследований подтверждающих безопасность препарата Эслидин® для плода и безопасность для ребенка во время кормления грудью не проводилось.

Применение препарата при беременности и в период лактации возможно только по назначению врача в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, во время еды, проглатывая целиком, с достаточным количеством воды.

При заболеваниях печени, атеросклерозе коронарных артерий и сосудов головного мозга, сахарном диабете, дистрофии и истощении — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендваемый курс лечения — 3 мес, минимальный — 1 мес.

При псориазе — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендваемый курс лечения — 2 нед.

Детям старше 7 лет при заболеваниях печени, сахарном диабете, жировой дистрофии печени — по 2 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

Детям старше 7 лет при псориазе — по 2 капс. 3 раза в день в течение 2 нед.

Детям 3–7 лет — по 1 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* при случайном превышении суточной

дозы в несколько раз возможно снижение АД, усиление ЧСС (пульса), дезориентация.

Лечение: симптоматическое (под врачебным контролем).

ФОРМА ВЫПУСКА. Капсулы. По 10 капс. в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 30, 50, 60 или 100 капс. в банке полимерной. По 30 капс. в банке из стекломассы ОС (оранжевого стекла) с треугольным венчиком, по 50 или 60 капс. в банке из стекломассы с винтовой горловиной. Каждую банку или 3, или 5, или 6 или 10 контурных ячейковых упаковок помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭСПА-ЛИПОН (ESPA-LIPON®)

Тиоктовая кислота 582

esparma GmbH (Германия)



табл. п.о. 600 мг, бл. 10,
пач. картон. 3
Эспа-липон

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мл

активное вещество:

этилендиаминовая соль
α-липоевой кислоты. 32,3 мг
(соответствует 25 мг тиоктовой
(α-липоевой) кислоты)

вспомогательные вещества: вода
для инъекций

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл.

активное вещество:

тиоктовая (α-липоевая)
кислота 600 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 289 мг; повидон (коллидон 25) — 29,5 мг; МКЦ — 33 мг; целлюлозы порошок — 22 мг; кремния диоксид коллоидный — 11 мг; кремния диоксид — 27,5 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 44 мг; магния стеарат — 44 мг

оболочка пленочная: гипромеллоза — 4,5 мг; макрогол 6000 — 0,5 мг; тальк — 1,395 мг; титана диоксид (E171) — 1,125 мг; краситель хинолиновый желтый (E104) — 0,225 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Концентрат для приготовления раствора для инфузий: прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: двояковыпуклые, продолговатые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Тиоктовая (α-липоевая) кислота — эндогенный антиоксидант. В качестве кофактора митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот, играет важную роль в энергетическом балансе организма. По характеру биохимического действия сходна с витаминами группы В. Оказывает гепатопротекторное, гипохолестеринемическое, гипохолестеринемическое,

ческое, гипогликемическое действие. Участвует в регулировании липидного и углеводного обменов, оказывает липотропный эффект, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает дезинтоксикационное действие при отравлении солями тяжелых металлов и других интоксикациях. Влияние на углеводный обмен выражается в снижении концентрации глюкозы в крови и увеличении гликогена в печени, а также преодолении инсулинорезистентности. Улучшает трофику нейронов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь быстро и полностью всасывается в ЖКТ, одновременный прием с пищей снижает абсорбцию. Биодоступность — 30–60% вследствие эффекта первого прохождения через печень. $T_{\max}$ — 25–60 мин.

При в/в введении $C_{\max}$ составляет 25–38 мкг/мл, $T_{\max}$ — 10–11 мин, AUC — около 5 мкг·ч/мл. Биодоступность — 30%.

Обладает эффектом первого прохождения через печень. Метаболизируется в печени путем окисления боковой цепи и конъюгирования. V_d — 450 мл/кг. Общий клиренс — 10–15 мл/мин. Тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся почками (80–90%). $T_{1/2}$ — 20–50 мин.

ПОКАЗАНИЯ

- диабетическая полинейропатия;
- алкогольная полинейропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- беременность;
- период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);

Дополнительно для таблеток, покрытых пленочной оболочкой

- наследственная непереносимость галактозы;



конц. для р-ра д/инф. 600 мг/24 мл,
амп. темн. стекл. 24 мл,
уп. контурн. яч. 5, пач. картон. 1
Эспа-липон

- дефицит лактазы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

В/в (в виде инфузий); **внутрь**, 1 раз в день натощак, за 30 мин до приема пищи (завтрака), не разжевывая и запивая водой.

Раствор для инфузий готовят из концентрата путем разведения в изотоническом растворе натрия хлорида.

Тяжелые формы диабетической или алкогольной полинейропатии. 1 раз в сутки в виде в/в капельных инфузий 24 мл раствора в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида (что соответствует 600 мг α -липоевой кислоты в сутки). Препарат рекомендуется применять в течение 2–4 нед. Растворы для инфузий следует вводить в течение 50 мин.

Приготовленные растворы необходимо хранить в защищенном от света месте и использовать максимально в течение 6 ч после приготовления.

Далее следует перейти на поддерживающую терапию в форме таблеток в дозе 600 мг/сут. Минимальный курс приема таблеток — 3 мес. В некоторых случаях прием препарата предполагает более

длительное применение, сроки которого определяются лечащим врачом.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Возможно развитие аллергических реакций (крапивница, кожная сыпь, зуд и системные аллергические реакции — вплоть до развития анафилактического шока), гипогликемии (в связи с улучшением усвоения глюкозы), симптомы которой включают головокружение, повышенное потоотделение, головную боль, нарушение зрения.

При в/в введении очень редко — судороги; диплопия; точечные кровоизлияния в слизистые оболочки, кожу; тромбоцитопатия; геморрагическая сыпь (пурпура), тромбоз; при быстром введении — повышение ВЧД (возникновение чувства тяжести в голове); затруднение дыхания. При приеме внутрь очень редко ($<1/10000$) возникают следующие побочные эффекты: тошнота, изжога, рвота, диарея, абдоминальные боли.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. При одновременном применении с инсулином или пероральными гипогликемическими средствами наблюдается усиление гипогликемического эффекта.

При одновременном назначении тиюктовой кислоты и цисплатина отмечается снижение эффективности цисплатина.

Этанол и его метаболиты ослабляют действие тиюктовой кислоты.

Дополнительно для концентрата для приготовления раствора для инфузий

Тиюктовая (α -липоевая) кислота образует с молекулами сахара (например раствор леулозы) труднорастворимые комплексные соединения, следовательно, несовместима с раствором глюкозы, раствором Рингера, а также с соединениями (в т.ч. их растворы), взаимодействующими с дисульфидными и SH-группами.

Дополнительно для таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Усиливает противовоспалительное действие ГКС.

Тиюктовая кислота связывает металлы, поэтому ее не следует назначать одновременно с препаратами, содержащими ионы металлов (например препараты железа, магния, кальция). Интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы:* головная боль, тошнота, рвота.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет.

Дополнительно для таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Симптомы: в случае острой передозировки (при применении 10–40 г) могут отмечаться серьезные признаки интоксикации — генерализованные судорожные припадки; выраженные нарушения кислотно-щелочного баланса, ведущие к лактат-ацидозу; гипогликемическая кома; тяжелые нарушения свертываемости крови, приводящие иногда к фатальному исходу.

Лечение: при подозрении на существенную передозировку препарата (более 10 табл. для взрослого или более 50 мг/кг для ребенка) необходима немедленная госпитализация. Лечение симптоматическое, при необходимости — противосудорожная терапия, меры по поддержанию жизненно-важных функций.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У больных сахарным диабетом, особенно в начале лечения, необходим частый контроль концентрации глюкозы в крови. В отдельных случаях требуется снижение дозы гипогликемических средств.

Во время лечения необходимо строго воздерживаться от употребления алкоголя.

Дополнительно для концентрата для приготовления раствора для инфузий

Препарат является светочувствительным, поэтому ампулы следует доставать из упаковки только непосредственно перед использованием.

Дополнительно для таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Препарат не оказывает влияния на способность управлять автотранспортом и работу с механизмами, требующими повышенного внимания.

ФОРМА ВЫПУСКА. Концентрат для приготовления раствора для инфузий. По 12 или 24 мл в ампулах темного стекла. По 5 ампул в пластиковых поддонах. По 1 (амп. по 12 мл) или 2 (амп. по 24 мл) пластиковых поддона помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг. По 10 табл. в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 3, 6 или 10 блистеров помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЭУТИРОКС® (EUTHYROX®)

Левотироксин натрия* 361

Takeda

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки 1 табл.
активное вещество:

левотироксин натрия 25 мкг
50 мкг
75 мкг
88 мкг
100 мкг
112 мкг
125 мкг
137 мкг
150 мкг

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 25 мг; желатин — 5 мг; кроскармеллоза натрия — 3,5 мг; магния стеарат — 0,5 мг; лактозы моногидрат — 65,975/65,95/65,925/65,912/65,9/65,888/65,875/65,863/65,85 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Белые, круглые таблетки,

плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки — гравировка «ЕМ + дозировка».

ФАРМАКОДИНАМИКА. Синтетический левовращающий изомер тироксина. После частичного превращения в трийодтиронин (в печени и почках) и перехода в клетки организма оказывает влияние на развитие и рост тканей, обмен веществ. В малых дозах оказывает анаболическое действие на белковый и жировой обмен, в средних — стимулирует рост и развитие, повышает потребность тканей в кислороде, стимулирует метаболизм белков, жиров и углеводов, повышает функциональную активность ССС и ЦНС, в больших — угнетает выработку тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса и ТТГ гипофиза.

Терапевтический эффект развивается через 7–12 дней и сохраняется в течение этого же времени после отмены препарата. Клинический эффект при гипотиреозе проявляется через 3–5 сут. Диффузный зоб уменьшается или исчезает в течение 3–6 мес.



табл. 25 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®



табл. 75 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®



табл. 50 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®

ФАРМАКОКИНЕТИКА. При приеме внутрь левотироксин натрия всасывается почти исключительно в верхнем отделе тонкого кишечника (до 80% принятой дозы). Прием пищи снижает всасываемость левотироксина. $C_{\max}$ в плазме крови достигается примерно через 5–6 ч после приема. После всасывания более 99% препарата связывается с белками сыворотки (тироксинсвязывающим глобулином, тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином). В различных тканях происходит монодейодирование примерно 80% левотироксина с образованием трийодтиронина (T_3) и неактивных продуктов. Тиреоидные гормоны метаболизируются главным образом в печени, почках, головном мозге и мышцах. Небольшое количество препарата подвергается дезаминированию и декарбоксилированию, а также конъюгированию с серной и глюкуроновой кислотами (в печени). Метаболиты выводятся почками и через кишечник.

$T_{1/2}$ — 6–7 дней, при тиреотоксикозе — 3–4 дня, при гипотиреозе — 9–10 дней.

ПОКАЗАНИЯ

- гипотиреоз;
- эутиреоидный зоб;
- заместительная терапия и профилактика рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе;
- рак щитовидной железы (после хирургического лечения);
- диффузный токсический зоб, после достижения эутиреоидного состояния на фоне антитиреоидной терапии (в виде комбинированной или монотерапии);
- в качестве диагностического средства для проведения теста тиреоидной супрессии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- нелеченный тиреотоксикоз;
- нелеченная гипофизарная недостаточность;
- нелеченная недостаточность надпочечников;
- применение в период беременности в комбинации с антитиреоидными средствами;
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными

с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого перикардита.

С осторожностью: ишемическая болезнь сердца (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальная гипертензия, аритмия, сахарный диабет, тяжелый, длительно существующий гипотиреоз, синдром мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ.

В период беременности и грудного вскармливания терапия препаратом, назначенным по поводу гипотиреоза, должна продолжаться. В период беременности может потребоваться увеличение дозы препарата из-за повышения содержания тироксинсвязывающего глобулина.

В период грудного вскармливания препарат следует принимать строго в рекомендуемых дозах, под наблюдением врача. При приеме рекомендованных терапевтических доз концентрация тиреоидного гормона, секретиремого с грудным молоком при лактации, недостаточна для того, чтобы вызвать гипертиреоз и подавление секреции ТТГ у ребенка. Нет данных о возникновении тератогенных и фетотоксических эффектов при приеме препарата в рекомендуемых терапевтических дозах. Прием препарата в период беременности в чрезмерно высоких дозах может негативно влиять на плод и постнатальное развитие.

Применение при беременности препарата в комбинации с антигипертензивными средствами противопоказано, т.к. прием левотироксина натрия может потребовать увеличение доз антигипертензивных средств. Поскольку антигипертензивные средства, в отличие



от левотироксина натрия, могут проникать через плаценту, то у плода может развиваться гипотиреоз.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь.

Суточная доза определяется индивидуально, в зависимости от показаний. Эутирокс® в суточной дозе принимают утром натощак, по крайней мере за 30 мин до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая.

При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в дозе 1,6–1,8 мкг/кг/сут; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 0,9 мкг/кг/сут. При значительном ожирении расчет следует делать на «идеальный» вес.

Рекомендуемые дозы левотироксина натрия на начальном этапе заместительной терапии при гипотиреозе

Больные без сердечно-сосудистых заболеваний моложе 55 лет	Начальная доза: женщины — 75–100 мкг/сут; мужчины — 100–150 мкг/сут
---	---

Рекомендуемые дозы левотироксина натрия на начальном этапе заместительной терапии при гипотиреозе

Больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями или старше 55 лет	Начальная доза — 25 мкг в день
	Увеличивать по 25 мкг с интервалом 2 мес до нормализации показателя ТТГ в крови
	При появлении или ухудшении симптомов со стороны ССС провести коррекцию терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуемые дозы левотироксина для лечения врожденного гипотиреоза

Возраст	Суточная доза левотироксина, мкг	Доза левотироксина в расчете на массу тела, мкг/кг
До 6 мес	25–50	10–15
6–12 мес	50–75	6–8
1–5 лет	75–100	5–6
6–12 лет	100–150	4–5
Старше 12 лет	100–200	2–3

Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу препарата Эутирокс® дают в один прием за 30 мин до первого кормления. Таблетку растворяют в

воде до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата.

У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью с малых доз — с 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до подерживающей на 12,5 мкг/сут каждые 2 нед и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови.

При гипотиреозе Эутирокс® принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе Эутирокс® используют в комплексной терапии с антигипотиреотическими препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач.

Для индивидуального дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку препарата Эутирокс®.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. При правильном применении препарата Эутирокс® под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Применение трициклических антидепрессантов с левотироксином натрия может привести к усилению действия антидепрессантов.

Левотироксин натрия снижает действие сердечных гликозидов.

При одновременном применении колестирамин и колестипол (ионообменные смолы), а также алюминия гидроксид уменьшают плазменную концентрацию левотироксина натрия за счет торможения всасывания его в кишечнике. В связи с этим левотироксин натрия необходимо применять за 4–5 ч до приема указанных препаратов.

При одновременном применении с анаболическими стероидами, аспара-



табл. 100 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®

гиназой, тамоксифеном возможно фармакокинетическое взаимодействие на уровне связывания с белками плазмы. Ингибиторы протеазы (например тритонавир, индинавир, лопинавир) могут оказывать влияние на эффективность левотироксина натрия. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов. При необходимости следует скорректировать дозу левотироксина натрия.

Фенитоин может оказывать влияние на эффективность левотироксина натрия вследствие вытеснения левотироксина натрия из связи с белками плазмы, что может привести к повышению концентрации свободного тироксина (T_4) и T_3 . С другой стороны, фенитоин повышает интенсивность метаболизма левотироксина натрия в печени. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов.

Левотироксин натрия может способствовать снижению эффективности гипогликемических препаратов. Поэтому необходим частый мониторинг концентрации глюкозы в крови с момента начала заместительной терапии гормоном щитовидной железы. При необходимости дозу гипогликемического препарата следует скорректировать.

Левотироксин натрия может усиливать эффект антикоагулянтов (производные кумарина) путем вытеснения их из связи с белками плазмы, что мо-



табл. 112 мкг,
бл. 25, пач. картон. 4
Эутирокс®

жет повысить риск развития кровотечения, например кровоизлияния в ЦНС или желудочно-кишечного кровотечения, особенно у пожилых пациентов. Поэтому необходим регулярный мониторинг параметров коагуляции как в начале, так и в ходе сочетанной терапии указанными препаратами. При необходимости дозу антикоагулянта следует скорректировать.

Салицилаты, дикумарол, фуросемид в высоких дозах (250 мг), клофибрат и другие препараты могут вытеснять левотироксин натрия из связи с белками плазмы, что приводит к повышению концентрации фракции свободного T_4 .

Э

Показания	Рекомендуемые дозы левотироксина, мкг/сут			
Лечение эутиреоидного зоба	75–200			
Профилактика рецидива после хирургического лечения эутиреоидного зоба	75–200			
В комплексной терапии тиреотоксикоза	50–100			
Супрессивная терапия рака щитовидной железы	150–300			
Тест тиреоидной супрессии	За 4 нед до теста	За 3 нед до теста	За 2 нед до теста	За 1 нед до теста
	75	75	150–200	150–200

Севеламер может уменьшать всасывание левотироксина натрия.

Ингибиторы тирозинкиназы (например иматиниб, сунитиниб) могут снижать эффективность левотироксина натрия. Поэтому в начале или в конце курса сопутствующей терапии указанными препаратами рекомендуется мониторинг изменения функции щитовидной железы у пациентов. При необходимости дозу левотироксина натрия корректируют.

Алюминийсодержащие (антациды, сукральфат), железосодержащие лекарственные препараты, карбонат кальция в литературе описаны как потенциально снижающие эффективность левотироксина натрия. Поэтому прием левотироксина натрия рекомендуется осуществлять по меньшей мере за 2 ч до применения таких лекарственных препаратов.

Соматотропин при одновременном применении с левотироксином натрия может ускорить закрытие эпифизарных зон роста.

Пропилтиоурацил, ГКС, β -симпатолитики и йодсодержащие контрастные препараты, амиодарон ингибиру-

ют периферическое превращение T_4 в T_3 . Ввиду высокого содержания йода, применение амиодарона может сопровождаться развитием как гипертиреоза, так и гипотиреоза. Особое внимание следует уделять узловому зобу с возможным развитием нераспознанной функциональной автономии.

Сертралин, хлорохин/прогуанил снижают эффективность левотироксина натрия и повышают концентрацию ТТГ в сыворотке.

Лекарственные препараты, способствующие индукции печеночных ферментов (например барбитураты, карбамазепин), могут способствовать печеночному клиренсу левотироксина натрия. У женщин, применяющих эстрогенсодержащие контрацептивы или находящихся в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию, может возрастать потребность в левотироксине натрия. Употребление продуктов, содержащих сою, может способствовать снижению всасывания в кишечнике левотироксина натрия. Поэтому может потребоваться коррекция дозы, особенно в начале или после прекращения употребления продуктов, содержащих сою.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. При передозировке препарата наблюдается значительное увеличение скорости обмена веществ. Клинические признаки гипертиреоза могут возникать в случае передозировки, если превышен индивидуальный порог переносимости левотироксина натрия или доза препарата с момента начала терапии повышается слишком быстро.

Симптомы, характерные для гипертиреоза: сердечные аритмии, тахикардия, сердцебиение, стенокардия, головная боль, мышечная слабость и мышечные подергивания, гиперемия (особенно лица), лихорадка, рвота, нарушение менструального цикла, доброкачественная внутричерепная гипертензия, тремор, беспокойство,



табл. 125 мкг, бл. 25,
нач. картон. 4
Эутирокс®

бессонница, гипергидроз, снижение массы тела, диарея.

Лечение: в зависимости от выраженности симптомов, врачом может быть рекомендовано уменьшение суточной дозы препарата, перерыв в лечении на несколько дней, назначение β -адреноблокаторов. При приеме предельно высоких доз может быть назначен плазмаферез. После исчезновения побочных эффектов лечение следует начинать с осторожностью, с более низкой дозы. Были зарегистрированы случаи внезапной остановки сердечной деятельности у пациентов, которые принимали чрезмерно высокие дозы левотироксина натрия в течение многих лет. У предрасположенных пациентов были отмечены отдельные случаи возникновения судорог при превышении индивидуального порога переносимости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. До начала заместительной терапии гормонами щитовидной железы или до выполнения теста тиреоидной супрессии необходимо исключить или провести лечение следующих заболеваний или патологических состояний: острая коронарная недостаточность, стенокардия, атеросклероз, артериальная гипертензия, недостаточность гипотиза или надпочечниковой недостаточности. Также до начала терапии гормонами щитовидной железы следует исключить или провести лечение функциональной автономии щитовидной железы.

Необходимо исключить возможность возникновения даже незначительного лекарственно обусловленного гипертиреоза у пациентов с коронарной недостаточностью, сердечной недостаточностью или тахикардиями. Поэтому в этих случаях необходим регулярный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов. До проведения заместительной терапии гормонами щитовидной железы необходимо выяснить этиологию вторичного гипотиреоза.



При необходимости следует начать заместительную терапию с целью компенсации надпочечниковой недостаточности.

При подозрении на развитие функциональной автономии щитовидной железы до начала терапии рекомендуется выполнение реакции на введенные тиреолиберина (ТРГ-тест) или супрессивной скинтиграфии.

У женщин в постменопаузе, имеющих гипотиреоз и повышенный риск остеопороза, необходимо исключить наличие превышающих физиологические концентрации левотироксина натрия в сыворотке. В этом случае рекомендован тщательный мониторинг функции щитовидной железы.

Применение левотироксина натрия не рекомендуется при наличии метаболических нарушений, сопровождающихся гипертиреозом. Исключением является сопутствующее применение во время лекарственной терапии гипертиреоза антитиреоидными препаратами. С момента начала терапии левотироксином натрия в случае перехода с одного препарата на другой рекомендуется скорректировать дозу в зависимости от клинического отве-



табл. 150 мкг, бл. 25,
пач. картон. 4
Эутирокс®

та пациента на терапию и результатов лабораторного обследования.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования препарата на влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Тем не менее, т.к. левотироксин натрия идентичен природному тиреоидному гормону, влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами не ожидается.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг или 150 мкг. В блистерах из ПВХ/фольги алюминиевой или полипропилена/фольги алюминиевой по 25 шт.; По 2 или 4 блистера помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЯРИНА® (YARINA®)

**Дроспиренон* + Этинилэ-
страдиол* 283**

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 табл. активные вещества:

этинилэстрадиол 30 мкг
дроспиренон 3 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 48,17 мг; крахмал кукурузный — 14,4 мг; крахмал кукурузный прежелатинизированный — 9,6 мг; повидон K25 — 4 мг; магния стеарат — 800 мкг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — 1,0112 мг; макрогол 6000 — 202,4 мкг; тальк (магния гидросиликат) — 202,4 мкг; титана диоксид (E171) — 556,5 мкг; железа (II) оксид (E172) — 27,5 мкг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета, с одной стороны выгравирован шестиугольник с буквами «DO» внутри.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ярина® — низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект Ярины® в основном осуществляется за счет подавления овуляции и повышения вязкости цервикальной слизи.

Частота возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин с факторами риска ВТЭ или без них, применяющих этинилэстрадиол/дроспиренонсодержащие пероральные контрацептивы в дозе 0,03 мг/3 мг, такая же как и у женщин, применяющих левоноргестрелсодержащие комбинированные пероральные контрацептивы или другие комбинированные пероральные контрацептивы. Это было подтверждено при проведении проспективного контролируемого исследования баз данных, в ходе которого сравнивали жен-

цин, применяющих пероральные контрацептивы в дозе 0,03 мг этинилэстрадиола/3 мг дроспиренона, с женщинами, применяющими другие комбинированные пероральные контрацептивы. Анализ данных выявил одинаковый риск возникновения ВТЭ среди выборок.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструальноподобные кровотечения, уменьшается интенсивность и продолжительность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Имеются также данные о снижении риска рака эндометрия и яичников.

Дроспиренон, содержащийся в Ярине®, обладает антиминералокортикоидным действием и способен предупреждать увеличение массы тела и появление других симптомов (например отеков), связанных с эстрогензависимой задержкой жидкости. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению акне (угрей), жирности кожи и волос. Такой эффект дроспиренона подобен действию естественного прогестерона, вырабатываемого женским организмом. Это следует учитывать при выборе контрацептива, особенно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с угревой сыпью (акне) и себореей. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

ФАРМАКОКИНЕТИКА. Дроспиренон

При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема

внутрь $C_{\max}$ дроспиренона в сыворотке, равная 37 нг/мл, достигается через 1–2 ч. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином (0,5–0,7%) и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). В свободном виде находится только 3–5% общей концентрации в сыворотке крови. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы.

После перорального приема дроспиренон полностью метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, которые образуются без вовлечения цитохрома P450.

Концентрация дроспиренона в плазме крови снижается в 2 фазы. В неизмененном виде дроспиренон не экскретируется. Метаболиты дроспиренона экскретируются почками и через кишечник в соотношении примерно 1,2–1,4. $T_{1/2}$ для экскреции ме-



табл. п.п.о. 3 мг + 30 мкг,
уп. контурн. яч. 21
[с кармашк. д/бл.], пач. картон. 1, 3
Ярина®

таболитов с мочой и фекалиями составляет примерно 40 ч.

Во время циклового лечения максимальная равновесная концентрация дроспиренона в сыворотке достигается во второй половине цикла.

Дальнейшее увеличение сывороточной концентрации дроспиренона отмечается через 1–6 циклов приема, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Пациенты с нарушениями со стороны печени. У женщин с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) АУС сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями $C_{\max}$ в фазы абсорбции и расщепления. $T_{1/2}$ дроспиренона у больных с умеренным нарушением функции печени оказался в 1,8 раз выше, чем у здоровых добровольцев с сохранной функцией печени.

У больных с умеренным нарушением функции печени отмечено снижение клиренса дроспиренона на 50% по сравнению с женщинами с сохранной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. При выявлении сахарного диабета и сопутствующем применении спиронолактона (оба состояния расцениваются как факторы, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии), повышение концентрации калия в плазме крови не установлено.

Следует заключить, что переносимость дроспиренона у женщин с легким и умеренным нарушением функции печени хорошая (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Пациенты с нарушениями со стороны почек. Концентрация дроспиренона в плазме крови при достижении равновесного состояния была сопоставима у женщин с легким нарушением функции почек (Cl креатинина — 50–80 мл/мин) и у женщин с сохранной

функцией почек (Cl креатинина — >80 мл/мин). Тем не менее, у женщин с умеренным нарушением функции почек (Cl креатинина — 30–50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37% выше, чем у пациенток с сохранной функцией почек. Дроспиренон хорошо переносился всеми группами пациенток. Не отмечено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона.

Этинилэстрадиол

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. $C_{\max}$ в плазме крови, равная примерно 54–100 пг/мл, достигается за 1–2 ч. Во время всасывания и первого прохождения через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего его биодоступность при приеме внутрь составляет, в среднем, около 45%.

Этинилэстрадиол практически полностью (приблизительно 98%), хотя и неспецифично, связывается альбумином. Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПГ.

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации, как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Основной путь метаболизма — ароматическое гидроксилирование.

Уменьшение концентрации этинилэстрадиола в плазме крови носит двухфазный характер. В неизменном виде из организма не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4:6 с $T_{1/2}$ около 24 ч.

C_{ss} достигается на протяжении второй половины цикла.

ПОКАЗАНИЯ. Контрацепция (предупреждение нежелательной беременности).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Ярина® не должна применяться при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже:

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия, серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, курение в возрасте старше 35 лет;
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- тяжелая и/или острая почечная недостаточность;
- выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период кормления грудью;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Ярина®.

Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема

Ярины®, препарат должен быть немедленно отменен.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение, ожирение, дислипидопроteinемия, артериальная гипертензия, мигрень, пороки клапанов сердца, длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, обширная травма, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения (сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, серповидно-клеточная анемия), флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама);
- послеродовой период.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ. Препарат не назначается во время беременности и в период кормления грудью. Если беременность вы-

является во время приема препарата Ярина®, его следует сразу же отменить. Однако обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности или тератогенного действия в случаях приема половых гормонов по неосторожности в ранние сроки беременности. В то же время, данные о результатах приема препарата Ярина® во время беременности ограничены, что не позволяет сделать какие-либо выводы о негативном влиянии препарата на беременность, здоровье новорожденного и плода. В настоящее время какие-либо значимые эпидемиологические данные отсутствуют.

Прием комбинированных пероральных контрацептивов может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их использование не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых стероидов и/или их метаболитов может выводиться с молоком.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. *Внутрь*, по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды.

Принимают по одной таблетке в день непрерывно в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого обычно развивается менструальноподобное кровотечение (кровотечение отмены). Как правило, оно начинается на 2–3-й день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Как начать прием Ярины®

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце

Прием Ярины® начинается в первый день менструального цикла (т.е. в

первый день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2–5-й день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

При переходе с других комбинированных пероральных контрацептивов, вагинального кольца или контрацептивного пластыря

Предпочтительно начать прием Ярины® на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием Ярины® следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплант), или с высвобождающего гестаген внутриматочного контрацептива (Мирена)

Можно перейти с «мини-пили» на Ярину® в любой день (без перерыва), с импланта или внутриматочного контрацептива с гестагеном — в день его удаления, с инъекционной формы — со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После аборта в I триместре беременности

Можно начать прием препарата немедленно, в день проведения аборта. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацепции.

После родов или аборта во II триместре беременности

Начинать прием препарата следует не ранее 21–28-го дня после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта во II триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема Ярины® должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 ч, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять таблетку как можно скорее, следующая принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 ч, контрацептивная защита снижается. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск к 7-дневному перерыву в приеме таблеток, тем больше вероятность наступления беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- прием препарата никогда не должен быть прерван, более чем на 7 дней;
- для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции требуются 7 дней непрерывного приема таблеток.

Соответственно, могут быть даны следующие советы, если опоздание в приеме таблеток превышает 12 ч (интервал с момента приема последней таблетки — более 36 ч).

Первая неделя приема препарата

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно дол-

жен быть использован барьерный метод контрацепции (например презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половое сношение имело место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности.

Вторая неделя приема препарата

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например презерватив) в течение 7 дней.

Третья неделя приема препарата

Риск беременности повышается из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток. Женщина должна строго придерживаться одного из двух указанных ниже вариантов. При этом, если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы.

1. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Прием таблеток из следующей упаковки следует начать сразу же без перерыва. Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончится вторая упаковка, но могут отмечаться мажу-

щие выделения и прорывные кровотечения во время приема таблеток.

2. Можно прервать прием таблеток из текущей упаковки, начав таким образом 7-дневный перерыв (включая и день пропуска таблеток), а затем начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток, и затем во время перерыва в приеме у нее нет кровотечения отмены, необходимо исключить беременность.

Рекомендации в случае рвоты и диареи

В случае рвоты или диареи в период до 4 ч после приема таблеток, всасывание может быть неполным, и должны быть приняты дополнительные меры предохранения от нежелательной беременности. В таких случаях следует ориентироваться на вышеизложенные рекомендации при пропуске таблеток.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Для того, чтобы отложить начало менструальноподобного кровотечения, необходимо продолжить дальнейший прием таблеток из новой упаковки Ярины® без 7-дневного перерыва. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо, в т.ч. до тех пор, пока таблетки из упаковки не закончатся. На фоне приема препарата из второй упаковки возможны мажущие кровянистые выделения из влагалища или прорывные маточные кровотечения. Возобновить прием Ярины® из очередной упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине следует сократить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько она хочет. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения отмены, и в дальнейшем будут наблюдаться мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема второй упа-

ковки (так же как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения).

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Дети и подростки. Препарат Ярина показан только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекцию дозы у данной группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста. Не применимо. Препарат Ярина® не показан после наступления менопаузы.

Пациенты с нарушениями со стороны печени. Препарат Ярина® противопоказан женщинам с тяжелыми заболеваниями печени до тех пор, пока показатели функции печени не придут к норме (см. также «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушениями со стороны почек. Препарат Ярина® противопоказан женщинам с тяжелой почечной недостаточностью или с острой почечной недостаточностью (см. также «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. К наиболее часто сообщаемым побочным реакциям на препарат Ярина® относятся тошнота и боль в молочных железах. Они встречались более чем у 6% женщин, применяющих данный препарат. Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия.

Ниже в таблице приведена частота нежелательных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препарата Ярина® (N=4897). В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения нежелательной реакции, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. По частоте они разделяются на частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). Для дополнительных нежелательных реакций, вы-

явленных только в процессе постмаркетинговых исследований, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано «частота неизвестна» (см. табл. 1).

Нежелательные явления в ходе клинических исследований были кодифицированы с использованием словаря MedDRA (Медицинский словарь регуляторной деятельности, версия 12.1). Различные термины MedDRA, отражающие один и тот же симптом, были сгруппированы вместе и представлены в качестве единственной побочной реакции, во избежание ослабления или размытия истинного эффекта.

* - Примерная частота по итогам эпидемиологических исследований, охватывающих группу комбинированных пероральных контрацептивов. Частота граничила с очень редкой.

- Венозная или артериальная тромбоэмболия включает в себя следующие нозологические единицы: окклюзия периферических глубоких

вен, тромбоз и эмболия / окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/церебральный инфаркт и инсульт, не определенный как геморрагический. Для венозной и артериальной тромбоэмболии, мигрени см. также «Противопоказания» и «Особые указания».

Дополнительная информация

Ниже перечислены побочные реакции с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы комбинированных пероральных контрацептивов (см. также «Противопоказания» и «Особые указания»).

Опухоли:

- частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, несколько повышена. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин,

Таблица 1

Системно-органные классы (версия MedDRA)	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Психические расстройства	Перепады настроения, депрессия, подавленное настроение, уменьшение или потеря либидо			
Нервная система	Мигрень			
Нарушения со стороны сосудов		Венозная или артериальная тромбоэмболия*		
ЖКТ	Тошнота			
Кожа и подкожные ткани				Многоформная эритема
Репродуктивная система и молочные железы	Боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза	Гипертрофия молочных желез	Выделения из влагалища, выделения из молочных желез	

принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания.

- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Другие состояния:

- узловатая эритема;
 - женщины с гипертриглицеридемией (повышенный риск панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов);
 - повышение АД;
 - состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь с приемом препарата не доказана (желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом);
 - у женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы;
 - нарушения функции печени;
 - нарушение толерантности к глюкозе или влияние на резистентность к инсулину;
 - болезнь Крона, язвенный колит;
 - хламидиоз;
 - гиперчувствительность (включая такие симптомы как сыпь, крапивница).
- Взаимодействие.* Взаимодействие комбинированных пероральных контрацептивов с другими ЛС (индукторы микросомальных ферментов печени, некоторые антибиотики) может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности (см. «Взаимодействие»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими ЛС может привести к прорывным кровотечениям и/или сниже-

нию контрацептивной надежности. Женщины, принимающие эти препараты, должны временно использовать барьерные методы контрацепции дополнительно к препарату Ярина®, или выбрать другой метод контрацепции. В литературе сообщалось о следующих видах взаимодействия.

Влияние на печеночный метаболизм.

Применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов, что в свою очередь может привести к прорывным кровотечениям или снижению надежности контрацепции. К таким ЛС относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, возможно также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой. *Ингибиторы ВИЧ-протеазы* (например ритонавир) и *нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы* (например невирапин) и их комбинации также потенциально могут влиять на печеночный метаболизм.

Влияние на кишечно-печеночную циркуляцию. По данным отдельных исследований, некоторые антибиотик (например пенициллины и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную циркуляцию эстрогенов, тем самым понижая концентрацию этилэстрадиола.

Во время приема *препаратов, влияющих на микросомальные ферменты*, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Во время приема *антибиотиков* (таких как пенициллины и тетрациклины) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если в течение этих 7 дней барьерного метода контрацепции заканчиваются таблетки в текущей упаковке, то следует начать прием таблеток из следу-

ющей упаковки Ярины® без обычного перерыва в приеме таблеток.

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому маловероятно влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона.

Пероральные комбинированные контрацептивы могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например циклоспорин) или снижению (например ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях.

На основании исследований взаимодействия *in vitro*, а также исследований *in vivo* на женщинах-добровольцах, принимающих омега-3, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных субстанций маловероятно.

Имеется теоретическая возможность повышения сывороточного уровня калия у женщин, получающих Ярину® одновременно с другими препаратами, которые могут увеличивать сывороточный уровень калия. К этим препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II, некоторые противовоспалительные препараты, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между сывороточной концентрацией калия в сравнении с плацебо.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. *Симптомы* (выявлены на основании суммарного опыта применения пероральных контрацептивов): тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет.

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвесить потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний, заболеваний или увеличения факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Заболевания CCC

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением комбинированных пероральных контрацептивов и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Данные заболевания отмечаются редко. Риск развития ВТЭ максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального использования комбинированных пероральных контрацептивов или возобновления использования одного и того же или разных комбинированных пероральных контрацептивов (после перерыва между приемами препарата в 4 нед и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присут-

ствует преимущественно в течение первых 3 мес.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (содержание этинилэстрадиола — менее 50 мкг), в 2–3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают комбинированные пероральные контрацептивы, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. ВТЭ может угрожать жизни или привести к летальному исходу (в 1–2% случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен, или эмболия легочной артерии, может произойти при применении любых комбинированных пероральных контрацептивов.

Очень редко при применении комбинированных пероральных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов (например печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки). Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением комбинированных пероральных контрацептивов отсутствует. Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают следующее: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на ноге, боль или дискомфорт в ноге только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной ноге, покраснение или изменение окраски кожных покровов на ноге.

Симптомы тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) заключаются в следующем: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердце-

биение. Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) являются неспецифическими, и могут быть истолкованы неверно — как признаки других более или менее тяжелых событий (например инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, острый живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу. Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет).

При наличии:

- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м²);

- семейного анамнеза (например венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема комбинированных пероральных контрацептивов;

- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на ногах или обширной травмы. В этих ситуациях желательно прекратить использование комбинированных пероральных контрацептивов (в случае планируемой операции, по крайней мере за 4 нед до нее) и не возобновлять прием в течение 2 нед после окончания иммобилизации;

- дислипопроteinемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии остается спорным. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Нарушение периферического кровообращения также может отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитическом уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения комбинированных пероральных контрацептивов (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного

прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относятся следующие: резистентность к активированному протеину С, гиперомоцистемия, недостаток антитромбина-III, дефицит протеина С, недостаток белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт). При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (содержание этинилэстрадиола — 0,05 мг).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки, является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении комбинированных пероральных контрацептивов. Однако связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака

молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы в настоящее время (относительный риск — 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы. У женщин, когда-либо использовавших комбинированные пероральные контрацептивы, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях — злокачественных опухолей печени, которые иногда приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза. Злокачественные опухоли могут угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспирено-

на на концентрацию калия плазмы крови у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Тем не менее, у больных с нарушением функции почек и изначальной концентрацией калия на уровне ВГН, нельзя исключить риск развития гиперкалиемии на фоне приема ЛС, приводящих к задержке калия в организме.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Несмотря на то, что небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема препарата развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД. Как было сообщено, следующие состояния развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме комбинированных пероральных контрацептивов (но их связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана): желтуха и/или зуд, связанный с холестаазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и неспецифического язвенного колита на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов. У женщин с наследственными формами ангионев-

ротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены препарата до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата. Хотя комбинированные пероральные контрацептивы могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, использующих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (содержание этинилэстрадиола — менее 0,05 мг). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема данного препарата.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата Ярина® должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия УФ-излучения.

Доклинические данные о безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Лабораторные тесты

Прием комбинированных пероральных контрацептивов может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, уровень транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, показатели свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и уровень альдостерона в плазме, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Ярина® может быть снижена в следующих случаях: при пропуске приема таблеток, при рвоте и диарее (см. «Прием пропущенных таблеток») или в результате лекарственного взаимодействия.

Недостаточный контроль менструальноподобного цикла

На фоне приема препарата Ярина® могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровянистые выделения/кровотечения из влагалища (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных менструальноподобных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла. Если нерегулярные менструальноподобные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение отмены. Если препарат Ярина® принимался соглас-

по рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при нерегулярном применении препарата и отсутствии двух подряд менструальноподобных кровотечений, прием препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Ярина® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское и гинекологическое обследование, исключить беременность. Объем исследований и частота контрольных осмотров должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки. Как правило, измеряется АД, ЧСС, определяется индекс массы тела, проверяется состояние молочных желез, брюшной полости и органов малого таза, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки (тест по Папаниколау). Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 мес.

Следует предупредить женщину, что гормональные контрацептивы не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Не выявлено.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В блистере из алюминиевой фольги и ПВХ пленки 21 шт. 1 или 3 блистера помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.

ЯРИНА® ПЛЮС (YARINA® PLUS)

Дроспиренон* + Этинилэстрадиол* + [Кальция левомефолонат].....283

Bayer Pharmaceuticals AG (Германия)



табл. п.п.о.
3 мг + 0,03 мг + 0,451 мг,
уп. контурн. яч. 28, пач. картон. 1
Ярина® Плюс

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 комплект

1 активная комбинированная таблетка содержит:

активные вещества:

ядро:

дроспиренон (микронизированный) 3 мг

этинилэстрадиола бета-декс клатрат (микронизированный), в пересчете на этинилэстрадиол 0,03 мг

кальция левомефолат (микронизированный) .. 0,451 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 45,319 мг; МКЦ — 24,8 мг; кроскармеллоза

натрия — 3,2 мг; гипролоза (5 сР) — 1,6 мг; магния стеарат — 1,6 мг

оболочка пленочная: лак оранжевый — 2 мг или альтернативно — гипромеллоза (5 сР) — 1,0112 мг; макрогол 6000 — 0,2024 мг; тальк — 0,2024 мг; титана диоксид — 0,5271 мг; краситель железа оксид желтый — 0,0446 мг; краситель железа оксид красный — 0,0123 мг

1 вспомогательная витаминная таблетка содержит:
ядро:

активное вещество:

кальция левомефолат
(микроинизированный) .. 0,451 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 48,349 мг; МКЦ — 24,8 мг; кроскармеллоза натрия — 3,2 мг; гипролоза (5 сР) — 1,6 мг; магния стеарат — 1,6 мг

оболочка пленочная: лак светло-оранжевый — 2 мг или альтернативно — гипромеллоза (5 сР) — 1,0112 мг; макрогол 6000 — 0,2024 мг; тальк — 0,2024 мг; титана диоксид — 0,5723 мг; краситель железа оксид желтый — 0,0089 мг; краситель железа оксид красный — 0,0028 мг

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. *Активные комбинированные таблетки:* круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, на одной стороне — с тиснением «Y+» в правильном шестиугольнике.

Вспомогательные витаминные таблетки: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, на одной стороне — с тиснением «M+» в правильном шестиугольнике.

ФАРМАКОДИНАМИКА. Ярина® Плюс — низкодозированный монофазный пероральный комбинированный

эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, включающий активные таблетки и вспомогательные витаминные таблетки, содержащие кальция левомефолат.

Контрацептивный эффект препарата Ярина® Плюс в основном осуществляется за счет подавления овуляции и повышения вязкости цервикальной слизи. У женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность, интенсивность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Имеются также данные о снижении риска рака эндометрия и яичников.

Дроспиренон, содержащийся в препарате Ярина® Плюс, обладает антиминералокортикоидным действием и способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, что может проявляться в снижении массы тела и уменьшении вероятности появления периферических отеков. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению акне (угрей), жирности кожи и волос. Такой эффект дроспиренона подобен действию естественного прогестерона, вырабатываемого в женском организме. Это следует учитывать при выборе контрацептива, особенно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

Кальция левомефолат. Кислотная форма кальция левомефолата по своей структуре идентична естест-

венному L-5-метилтетрагидрофолату (L-5-метил-ТГФ), основной фолатной форме, содержащейся в пище. Средняя концентрация в плазме крови людей, не использующих пищу, обогащенную фолиевой кислотой, составляет около 15 нмоль/л.

Левомефолат, в отличие от фолиевой кислоты, является биологически активной формой фолата. Благодаря этому он усваивается лучше, чем фолиевая кислота. Левомефолат показан для удовлетворения повышенной потребности и обеспечения необходимого содержания фолатов в организме женщины во время беременности и в период кормления грудью. Введение кальция левомефолата в состав КОК снижает риск развития дефекта нервной трубки плода, если женщина забеременеет неожиданно, сразу же после прекращения применения контрацепции (или в очень редких случаях, при применении пероральной контрацепции).

ФАРМАКОКИНЕТИКА. *Дроспиренон*

Абсорбция. При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь $C_{\max}$ дроспиренона в плазме крови, равная 37 нг/мл, достигается через 1–2 ч. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. По сравнению с приемом дроспиренона на пустой желудок, прием пищи не влияет на его биодоступность.

Распределение. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероидсвязывающим глобулином (КСГ). Лишь 3–5% от общей концентрации вещества в сыворотке присутствует в качестве свободного гормона, 95–97% неспецифически связывается с альбумином. Индуцированное этинилэст-

радиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы крови. Средний кажущийся V_d составляет 3,7–4,2 л/кг.

Метаболизм. После перорального приема дроспиренон полностью метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, производными дроспиренона, которые образуются без вовлечения системы цитохрома P450. По данным изучения *in vitro*, в минимальной степени в метаболизме дроспиренона участвует изофермент цитохрома P4503A4. Клиренс дроспиренона составляет 1,2–1,5 мл/мин/кг. При одновременном применении с этинилэстрадиолом не установлено взаимодействие.

Выведение. Концентрация дроспиренона в плазме крови снижается в 2 фазы. Вторая, окончательная фаза имеет $T_{1/2}$ около 31 ч. В неизменном виде дроспиренон не экскретируется. Его метаболиты выводятся через ЖКТ и почки в соотношении примерно 1,2:1,4. $T_{1/2}$ для экскреции метаболитов — около 1,7 дня.

C_{ss} . Концентрация ГСПГ не оказывает влияния на показатели фармакокинетики дроспиренона. При ежедневном применении препарата внутрь концентрация дроспиренона в плазме крови повышается в 2–3 раза, равновесное состояние достигается во второй половине циклового лечения.

Нарушение функции почек. C_{ss} дроспиренона в плазме крови была сопоставима у женщин с легким нарушением функции почек (С1 креатинина — 50–80 мл/мин) и у женщин с сохранной функцией почек (С1 креатинина — более 80 мл/мин). Тем не менее, у женщин с умеренным нарушением функции почек (С1 креатинина — 30–50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37% выше, чем у пациенток с сохранной функцией почек. Не отме-

чено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона.

Нарушение функции печени. У женщин с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) AUC сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями $C_{\max}$ в фазы абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиренона у больных с умеренным нарушением функции печени оказался в 1,8 раза выше, чем у здоровых добровольцев с сохранной функцией печени. У больных с умеренным нарушением функции печени отмечено снижение клиренса дроспиренона около 50% по сравнению с женщинами с сохранной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. При выявлении сахарного диабета и сопутствующем применении спиронолактона (оба состояния расцениваются как факторы, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии), повышение концентрации калия в плазме крови не установлено. Переносимость дроспиренона у женщин с легким и умеренным нарушением функции печени хорошая (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Этинилэстрадиол

Абсорбция. После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. $C_{\max}$ — 54–100 пг/мл, достигается в течение 1–2 ч. Препарат подвергается пресистемному метаболизму в печени, его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45% при высокой межиндивидуальной вариабельности — от 20 до 65%. Одновременный прием пищи в отдельных случаях сопровождается снижением биодоступности этинилэстрадиола на 25%.

Распределение. Этинилэстрадиол обладает неспецифическим, но прочным связыванием с альбумином

плазмы крови (около 98%) и индуцирует повышение концентрации в плазме ГСПГ. Предполагаемый V_d составляет около 2,8–8,6 л/кг.

Метаболизм. Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в печени и в слизистой оболочке тонкой кишки. Основной путь метаболизма этинилэстрадиола — ароматическое гидроксирование с образованием многочисленных метаболитов, которые находятся как в связанном с глюкуронидами и сульфатом, так и несвязанном состоянии.

Скорость выведения этинилэстрадиола — около 2,3–7 мл/мин/кг.

Выведение. Этинилэстрадиол выводится только в виде метаболитов почками и через ЖКТ в соотношении 4:6 с $T_{1/2}$ около 24 ч.

C_{ss} . Равновесное состояние достигается во второй половине курса лечения, когда концентрация этинилэстрадиола в плазме крови повышается на 40–110% по сравнению с применением разовой дозы.

Этническая принадлежность. Изучалось влияние этнической принадлежности на параметры фармакокинетики в исследованиях при однократном и многократном дозировании дроспиренона и этинилэстрадиола у здоровых женщин европеоидной расы, а также у японок. Не установлено влияния этнической принадлежности на параметры фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола.

Кальция левомефолат

Абсорбция. После приема внутрь кальция левомефолат быстро абсорбируется и включается в пул фолатов организма. После однократного приема внутрь 0,451 мг кальция левомефолата через 0,5–1,5 ч $C_{\max}$ становится на 50 нмоль/л выше исходной концентрации.

Распределение. Фармакокинетика фолатов имеет двухфазный характер: определяется пул фолатов с быстрым и с медленным метаболизмом. Пул с быстрым метаболизмом, вероятно,

представляют вновь поступившие в организм фолаты, что согласуется с $T_{1/2}$ кальция левомефолата, который составляет около 4–5 ч после его однократного приема внутрь в дозе 0,451 мг. Пул с медленным метаболизмом отражает превращение полиглутамата фолата, $T_{1/2}$ которого составляет около 100 дней. Поступающие извне фолаты и фолаты, проходящие кишечечно-печеночный цикл, обеспечивают поддержание постоянной концентрации L-5-метил-ТГФ в организме.

L-5-метил-ТГФ представляет основную форму существования фолатов в организме, в которой они доставляются к периферическим тканям для участия в клеточном фолатном метаболизме.

Метаболизм. L-5-метил-ТГФ представляет основную фолатную транспортируемую форму в плазме крови. При сравнении 0,451 мг кальция левомефолата и 0,4 мг фолиевой кислоты, были установлены сходные механизмы метаболизма и для других значимых фолатов. Коферменты фолатов вовлечены в 3 основных сопряженных цикла метаболизма в цитоплазме клеток. Эти циклы необходимы для синтеза тимидина и пуринов, предшественников ДНК и РНК, а также для синтеза метионина из гомоцистеина и превращения серина в глицин.

Выведение. L-5-метил-ТГФ выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов, а также через кишечник.

C_{ss} . Равновесное состояние L-5-метил-ТГФ в плазме крови после приема внутрь 0,451 мг кальция левомефолата достигается через 8–16 нед и зависит от его исходной концентрации. В эритроцитах C_{ss} достигается в более поздние сроки из-за продолжительности жизни эритроцитов, которая составляет около 120 дней.

ПОКАЗАНИЯ

- контрацепция, предназначенная в первую очередь для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме;
- контрацепция и лечение умеренной формы акне (*acne vulgaris*);
- контрацепция у женщин с дефицитом фолатов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Препарат Ярина® Плюс противопоказан при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата Ярина® Плюс;
- тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие множественных или выраженных факторов риска венозного или артериального тромбоза;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб);
- тяжелая и/или острая почечная недостаточность;
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования

(в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;

- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период кормления грудью;
- пациенты с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией (препарат содержит лактозу).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует оценивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Ярина® Плюс в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий — курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения — сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям (см. «Противопоказания»);
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время бере-

менности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама);

- послеродовый период.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Препарат противопоказан во время беременности. Если беременность выявляется во время приема препарата Ярина® Плюс, препарат следует сразу же отменить. Данные о результатах приема препарата Ярина® Плюс во время беременности ограничены и не позволяют сделать какие-либо выводы о негативном влиянии препарата на беременность, здоровье плода и новорожденного ребенка. В то же время, обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, принимавшими КОК до беременности, или тератогенного действия в случаях приема КОК по неосторожности в ранние сроки беременности. Конкретных эпидемиологических исследований в отношении препарата Ярина® Плюс не проводилось.

Лактация. Препарат противопоказан в период кормления грудью. Прием КОК может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их применение не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может выводиться с молоком, однако не имеется подтверждения их негативного воздействия на здоровье ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Как принимать Ярина® Плюс

Внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небо-

льшим количеством воды. Принимают по 1 табл. в день непрерывно, в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема предыдущей.

Начало приема препарата Ярина® Плюс

Прием препарата Ярина® Плюс начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения).

Рекомендации в случае рвоты и диареи

В случае рвоты или диареи в период до 4 ч после приема активных таблеток всасывание может быть неполным, и должны быть приняты дополнительные меры предохранения от нежелательной беременности.

Применение у отдельных групп пациентов

Дети. Эффективность и безопасность препарата Ярина® Плюс в качестве контрацептивного средства изучены у женщин репродуктивного возраста. Предполагается, что эффективность и безопасность препарата в постпубертатном возрасте до 18 лет аналогичны таковым у женщин после 18 лет. Применение препарата до наступления менархе не показано.

Пациенты пожилого возраста. Препарат Ярина® Плюс не применяется после менопаузы.

Нарушение функции печени. Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжелыми нарушениями функции печени.

Нарушение функции почек. Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжелыми нарушениями функции почек и при острой почечной недостаточности.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Данные о частоте возникновения побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препарата Ярина® с участием 2614 пациенток, приведены в таблице ниже. Побочные

реакции, описанные для Ярины®, также можно отнести и к препарату Ярина® Плюс (разница состоит только в наличии кальция левомефолата, который является стабилизированной солью естественных фолатов, содержащейся в пище).

В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения, побочные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. По частоте они разделяются на частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). Для дополнительных побочных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых исследований, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано «частота неизвестна».

В таблице перечислены наиболее употребимые термины MedDRA для описания конкретных побочных реакций. Синонимы или взаимосвязанные с побочными реакциями состояния не перечислены, но их также следует принимать во внимание.

Сообщалось о следующих серьезных побочных реакциях явлениях у женщин, применяющих КОК. Данные побочные реакции описаны в разделе «Особые указания»:

- венозные тромбозмболические нарушения;
- артериальные тромбозмболические нарушения;
- цереброваскулярные нарушения;
- повышение АД;
- гиперкалиемия (у пациентов с нарушениями функции почек и уровнем калия, превышающим референсные значения перед началом лечения);
- гипертриглицеридемия;
- изменение толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистивность;
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);

Таблица

Системно-органные классы (версия Med-DRA 12.0)	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Иммунная система				Реакция гиперчувствительности
Метаболизм		Изменение массы тела, задержка жидкости		
Психические расстройства	Подавленное настроение	Изменение либидо		Перепады настроения
Нервная система	Головная боль, мигрень			
Орган зрения				Непереносимость контактных линз
Болезни внутреннего уха (лабиринта)			Гипоакузия	
Нарушения со стороны сосудов		Повышение АД, снижение АД	Тромбоземболия	
Заболевания дыхательных путей			Бронхиальная астма	
ЖКТ	Тошнота	Рвота		Боли в животе, диарея
Кожа и подкожные ткани		Акне, экзема, зуд		Сыпь, крапивница, узловатая эритема, мультиформная эритема
Репродуктивная система и молочные железы	Боль в молочных железах*, бели**, вагинальный кандидоз, нарушение цикла, ациклические кровотечения***	Вагинит	Выделения из молочных желез	Увеличение молочных желез

* Включая нагрубание молочных желез.

** Включая вагинальные выделения.

*** Ациклические кровотечения обычно уменьшаются при длительном применении препарата.

- нарушение функциональных показателей печени;
 - хлоазма;
 - у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека;
 - наступление или ухудшение состояния, для которых связь с использова-

нием КОК не является неоспоримой: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом; болезнь Крона; язвенный колит; рак шейки матки.

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, использующих пероральные контрацептивы, повышена весьма незначительно. Рак молочной железы редко наблюдается у женщин до 40 лет, превышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинная связь возникновения рака молочной железы с использованием КОК не установлена. Дополнительную информацию см. «Противопоказания» и «Особые указания».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ. Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими ЛС может привести к прорывным маточным кровотечениям и/или снижению надежности контрацепции.

Взаимодействия, приводящие к снижению эффективности препарата Ярина® Плюс

Влияние на печеночный метаболизм: применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов. К таким ЛС относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, возможно также — окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например ритонавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например неврирапин) и их комбинации также потенциально могут влиять на метаболизм в печени.

Влияние на кишечно-печеночную рециркуляцию: по данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например пенициллины и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную рециркуляцию эстрогенов, тем самым снижая концентрацию этинилэстрадиола.

Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты

печени, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Во время приема антибиотиков (за исключением рифампицина и гризеофульвина) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции. Если период применения барьерного метода контрацепции заканчивается позже, чем гормонасодержащие оральные таблетки в упаковке, следует пропустить прием оставшихся вспомогательных светло-оранжевых таблеток и начать прием препарата Ярина® Плюс из новой упаковки без перерыва в приеме таблеток.

Взаимодействия, снижающие эффективность кальция левомефолата

Влияние на метаболизм фолатов: некоторые лекарственные препараты снижают концентрацию фолатов в крови или уменьшают эффективность кальция левомефолата путем ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы (например метотрексат, триметоприм, сульфасалазин и триамтерен) или за счет уменьшения абсорбции фолатов (например холестирамин), или за счет неизвестных механизмов (например противосудорожные препараты — карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроевая кислота).

Влияние на метаболизм КОК (ингибиторы ферментов)

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона маловероятно.

Влияние КОК или кальция левомефолата на активность других лекарственных препаратов

КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например циклоспо-

рин) или снижению (например ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

На основании исследований взаимодействия, а также исследований с участием женщин-добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве исследуемых субстратов, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других ЛС маловероятно.

Фолаты могут изменять фармакокинетику или фармакодинамику некоторых препаратов, влияющих на обмен фолатов, например противозачаточных препаратов (фенитоин), метотрексата или пириметамина, что может сопровождаться снижением (в основном обратимым, при условии увеличения дозы влияющего на обмен фолатов препарата) их терапевтического действия. Назначение фолатов на фоне лечения такими препаратами рекомендуется главным образом для снижения токсичности последних.

ПЕРЕДОЗИРОВКА. О случаях передозировки препарата Ярина® Плюс не сообщалось.

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения из влагалища или метроррагия (чаще у молодых женщин).

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

Кальция левомефолат и его метаболиты идентичны фолатам, входящим в состав пищевых продуктов, ежедневное потребление которых не наносит вред организму. Прием кальция левомефолата в дозе 17 мг/день (доза в 37 раз выше содержащейся в 1 табл. препарата Ярина® Плюс) в течение 12 нед хорошо переносился.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже,

имеются в настоящее время, следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Ярина® Плюс в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием данного препарата.

Заболевания CCC

Имеются эпидемиологические данные о повышении частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии (таких как тромбоз глубоких вен (ТГВ), ТЭЛА, инфаркт миокарда, инсульт) при приеме КОК. Данные заболевания наблюдаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального использования КОК или возобновления использования одного и того же или разных КОК (после перерыва между приемами препарата в 4 нед и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 мес. Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КОК (<50 мкг этинилэстрадиола), в 2–3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КОК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что у женщин с факторами риска ВТЭ или без них, использующих этинилэстрадиол/дроспиренон содержащие контрацептивы в дозировке 0,03 мг/3 мг соответственно, частота возникновения ВТЭ та же, что и при применении левоноргестрелсодержащих пероральных контрацептивов. ВТЭ

может привести к летальному исходу (в 1–2 % случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как ТГВ, или эмболия легочной артерии, может произойти при использовании любых КОК. Крайне редко при использовании КОК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением КОК отсутствует.

Симптомы ТГВ включают следующее: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов нижней конечности.

Симптомы ТЭЛА заключаются в следующем: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более или менее тяжелых событий (например инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта состоят в следующем: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, верхних или нижних конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения;

внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, острый живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, горлань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу. Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);
- при наличии:
 - ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
 - семейного анамнеза (например венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Ярина® Плюс;
 - длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях желательно прекратить

использование препарата Ярина® Плюс (в случае планируемой операции — по крайней мере за 4 нед до нее) и не возобновлять прием в течение 2 нед после окончания иммобилизации;

- дислиппротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Ярина® Плюс (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этого препарата.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, относятся следующие: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, недостаток антитромбина III, недостаток белка С, недостаток белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, антикоагулянт волчанки).

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует

учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов ($<0,05$ мг этинилэстрадиола).

Онкохологии

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КОК. Однако связь с приемом КОК не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний шейки матки и с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КОК в настоящее время (относительный риск — 1,24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КОК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КОК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КОК. У женщин, когда-либо применявших КОК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КОК наблюдалось развитие доб-

рокачественных, а в крайне редких случаях — злокачественных новообразований печени, которые у отдельных пациентов привели к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. При появлении сильных болей в области живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Тем не менее, у больных с нарушением функции почек и исходной концентрацией калия на ВГН нельзя исключить риск развития гиперкалиемии на фоне приема ЛС, приводящих к задержке калия в организме.

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КОК. Несмотря на то что небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема препарата Ярина® Плюс развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить этот препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КОК, но их связь с приемом КОК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический син-

дром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КОК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать прекращения приема препарата Ярина® Плюс до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата Ярина® Плюс.

Хотя КОК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, применяющих препарат Ярина® Плюс. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема данного препарата.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата Ярина® Плюс должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия УФ-излучения.

Фолаты могут маскировать нехватку витамина В₁₂.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований для выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека.

Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Лабораторные тесты

Прием препарата Ярина® Плюс может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом. Имеется теоретическая возможность повышения концентрации калия в плазме крови у женщин, получающих препарат Ярина® Плюс одновременно с другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в плазме крови. К этим препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между концентрацией калия в плазме в сравнении с плацебо.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Ярина® Плюс может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений

На фоне приема препарата Ярина® Плюс могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровянистые выделения и кровотечения из влагалища (мажущие кровянистые выделения или прорывные маточные кро-

вотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение отмены. Если препарат Ярина® Плюс принимают согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при нерегулярном применении препарата Ярина® Плюс и отсутствии двух подряд кровотечений отмены, прием препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное физикальное обследование (включая измерение АД, ЧСС, определение индекса массы тела, обследование молочных желез), гинекологическое обследование, цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. При возобновлении приема препарата Ярина® Плюс объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 6 мес.

Следует предупредить женщину, что препарат Ярина® Плюс не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости

физических и психических реакций. Не сообщалось о случаях неблагоприятного влияния препарата Ярина® Плюс на скорость психомоторных реакций; исследований по изучению такого влияния препарата не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.* В наборе по 21 активной комбинированной табл. с 7 вспомогательными витамин-

ными табл. в контурной ячейковой упаковке (блистере) из многослойного материала — PVC-PE-EVON-PE-PTFE — запечатывают фольгой алюминиевой. По 1 или 3 блистера (набора) в комплекте с блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.
По рецепту.

ГЛАВА 3. ОПИСАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРИБОРОВ

БИДЖИСТАР (BGSTAR®)

Представительство Акционерного общества «Санофи-авентис груп» (Франция)



НАЗНАЧЕНИЕ.

Система БиджиСтар предназначена для измерения уровня глюкозы в крови, взятой из кончика пальца, из ладони (у основания большого пальца) или из предплечья.

КОМПЛЕКТАЦИЯ.

I. Прибор для измерения уровня глюкозы в крови:

1. Дисплей.
2. Кнопка СЧЕКС (контроль).
3. Кнопка подсветки.
4. Кнопка со стрелкой ВНИЗ.
5. Кнопка со стрелкой ВВЕРХ.
6. Порт для тест-полосок.

II. Устройство для прокалывания:

1. Взводящий механизм.
2. Шкала регулировки глубины прокола.
3. Окно индикации глубины прокола.
4. Кнопка спуска.

5. Фиксатор для ланцетов.

6. Наконечник устройства для прокалывания.

7. Наконечник для взятия крови из альтернативных мест.

8. Ланцет.

9. Колпачок ланцета.

ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ.

Система БиджиСтар разработана с использованием запатентованной технологии Dynamic Electrochemistry® (Динамическая электрохимия), обеспечивающей точное и надежное определение уровня глюкозы в крови. Не требует кодирования тест-полосок. Система БиДжиСтар имеет множество дополнительных функций, включая сигнал оповещения, программируемые напоминания и обратную связь с расшифровкой полученных результатов. Большой дисплей с подсветкой позволяет с легкостью прочесть, обработать и обсудить результаты. БиджиСтар дает пациентам уверенность в возможности лучшего контроля диабета в их повседневной жизни и обеспечивает медицинских работников большим объемом информации для принятия решений по терапии сахарного диабета.

Подготовка устройства для прокалывания к работе.

1. Снять наконечник устройства для прокалывания.
2. Вставить плотно до упора новый ланцет в фиксатор ланцетов.
3. Круговым движением удалить колпачок ланцета.
4. Вернуть наконечник устройства для прокалывания обратно на место.
5. Установить глубину прокола (уровни от 1 до 8).
6. Оттянуть назад взводящий механизм до щелчка.

Проведение измерения уровня глюкозы в крови

1. Вставить тест-полоску в порт для тест-полосок, при этом контактные

электроды должны быть направлены вверх. Прибор включается автоматически.

2. Проклотить боковую поверхность кончика пальца либо другое место для взятия образца крови, для чего прижать прокалывающее устройство к поверхности кожи в месте взятия образца крови; нажать кнопку спуска.

3. Получить каплю крови:

а) удалить первую появившуюся каплю крови чистой тканью или бумажным полотенцем;

б) сжимать палец у основания по направлению к его кончику до тех пор, пока не сформируется вторая маленькая капля крови.

4. Поднести прибор со вставленной тест-полоской к образцу крови (тест-полоска втягивает в себя кровь через зону нанесения образца).

5. Убрать тест-полоску от кончика пальца либо другого места взятия образца крови, когда прозвучит звуковой сигнал. Окошко визуального контроля заполнения тест-полоски должно стать красным полностью. Как только прозвучит звуковой сигнал, пациенту следует убрать тест-полоску от кончика пальца либо от другого места взятия образца крови. Прокручивающаяся полоска и цифры 1–2–3 означают, что прибор подсчитывает результаты измерения.

6. Заключительный этап — измерение завершено, когда на дисплее отображается результат измерения уровня

глюкозы с указанием времени и даты, нажатие на кнопку «СНЕСК» подтверждает время приема пищи, и она перестает мигать. Удалить использованную тест-полоску. Прибор отключится автоматически. Снять наконечник с устройства для прокалывания. Вернуть на место крышку ланцета. Удалить использованный ланцет. Надлежащим образом выбросить в отходы использованные тест-полоску и ланцет.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.

1. Не требует кодирования.
2. Объем образца крови — 0,5 мкл.
3. Время измерения — 5–6 с.
4. Память — 1865 результатов измерений.
5. Источник питания — 2 литиевых элемента 3 вольта.
6. Температура функционирования — 10–40 °C.
7. Размеры прибора — 4,6×8,3×2 см.
8. Масса прибора — 48 г

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.

Чтобы обеспечить получение точных результатов, перед каждым измерением необходимо вымыть руки теплой водой с мылом и высушить их.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕМ.

Горячая линия по сахарному диабету

8-800-200-65-70

Звонок по России бесплатный.

ГЛАВА 4. НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Актуальные аспекты лекарственного взаимодействия

(Взаимодействие гипогликемических пероральных ЛС)

проф. Г.Л. Вышковский

проф. Е.Г. Лобанова

Осознавая значимость проблемы лекарственного взаимодействия в клинической практике, издательство РЛС® уже выпустило четыре справочника по взаимодействию лекарств. Эти издания были призваны предоставить врачу полную информацию по механизмам и видам лекарственных взаимодействий, предпосылкам и следствиям их возникновения. В них были интегрированы сведения, позволяющие врачу не только выбрать наиболее безопасные и действенные комбинации лекарств, но и отказаться от сочетаний, использование которых может уменьшить эффективность лечения, отдалить выздоровление или вызвать нежелательные, иногда угрожающие жизни эффекты. Справочники по взаимодействию лекарств получили положительную оценку читателей (врачи, фармацевты, студенты).

Продолжая разработку проблемы взаимодействия, издательство РЛС® предлагает вашему вниманию новый оригинальный информационный продукт, созданный на основе базы данных РЛС®, – таблицы лекарственного взаимодействия. В таблицах в сжатой форме представлены результаты лекарственного взаимодействия, независимо от его вида и механизма. По табличным символам вы сможете быстро определить, какие комбинации противопоказаны, какие применять не рекомендуется, а какие возможны. В течение нескольких секунд можно узнать, усилится или ослабеет действие препарата, есть ли необходимость в снижении дозы или тщательном наблюдении. Кроме этого, таблица подскажет, какой интервал необходим между приемами лекарств. В тех случаях, когда взаимодействие считается вероятным, но результаты его пока не определены, в соответствующем окошке вы увидите знак вопроса.

Создавая таблицы лекарственного взаимодействия, мы предполагали, что они смогут обеспечить врачу оперативный доступ к информации по совместному применению лекарств и, как следствие, оптимальному подбору средств для полифармакотерапии в режиме реального времени.

Данные по лекарственному взаимодействию постоянно дополняются. С 2011 года в таблицы включены не только новые сведения по взаимодействию действующих веществ, но и имеющиеся сведения по взаимодействию действующих веществ и фармакологических групп.

Хочется надеяться, что таблицы лекарственного взаимодействия будут всегда в зоне вашего внимания – в виде закладки в книге или истории болезни, таблички на стене в ординаторской, кабинете заведующего отделением или главврача, в аптеке. Пусть они помогут вам и вашим пациентам.

Взаимодействие гипогликемических пероральных ЛС

Фармгруппы	випдаглитин	випдаглитин+ метформин	глибенкламид	глибенкламид+ метформин	глибенкламид ^{сам}	гликлазид	гликвидон	лираглутид	метформин	метформин ^{сам}	пиоглитазон	репаглинид	роsigлитазон
H ₂ -антигистаминные ЛС			↑↑	↑↑									
Адреномиметические ЛС			↓↓										
Азоловые противогрибковые ЛС			↑↑										
Алкогольсодержащие ЛС		×			×					×			
Анаболики стероидные			↑↑	↑↑		↑↑						↑↑	
Антикоагулянты непрямые			↔										
Барбитураты			↓↓	↓↓		↓↓						↓↓	
Бета-адреноблокаторы			↑↑	↑↑		↑↑	↑↑						
Бигуаниды				↑↑		↔	+						
БКК				↓↓								↓↓	
Гипогликемические пероральные ЛС	○												
Глюкокортикоиды			↓↓			↓↓							
Гормоны щитовидной железы			↓↓	↓↓		↓↓							
Диуретики						↓↓							
Диуретики тиазидные				↓↓			↑↑						
Другие ЛС	○	○						ФН					
Ингибиторы АПФ			↑↑	↑↑		↑↑			↑↑				
Ингибиторы карбоангидразы				↓↓									
Ингибиторы MAO			↑↑	↑↑		↑↑	↑↑		↑↑			↑↑	
Ингибиторы цитохрома P450	○	○											
Индукторы цитохрома P450	○	○											
Инсулины			↔										↔ !
Йодсодержащие контрастные средства				↑									
Катионные ЛС										?			
Контрацептивы пероральные						↓↓	↓↓	○	↓↓		!	↓↓	
Кортикостероиды							↓↓		↓↓			↓↓	
ЛС для приема внутрь								?					
Литийсодержащие ЛС			↓↓	↓↓		↓↓							
ННА				↑↑									☠
Производные кумарина				↑↑		↑↑	↑↑					↑↑	
Производные никотиновой кислоты			↓↓				↑↑						
Производные сульфонилмочевины									↔				

Нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы и усиление роста волос (НЛР)

проф. Г.Л. Вышковский

проф. Е.Г. Лобанова

В течение ряда лет в справочниках РЛС® серии **Доктор** публикуется приложение, посвященное неблагоприятным лекарственным реакциям (НЛР). Актуальность этих данных обусловлена по-прежнему высокой частотой проявления НЛР и нередко их значительной тяжестью, вплоть до развития летального исхода. Кроме того, проявления НЛР обязательно учитываются врачом при проведении дифференциальной диагностики. Поэтому сведения о НЛР — очень разнообразных и зачастую очень похожих на симптомы многих заболеваний — имеют большое значение. Для диагностирования НЛР первостепенное значение имеет т. н. лекарственный анамнез. При сборе сведений о лекарственной терапии врач уточняет не только препараты, назначенные врачом или безрецептурные, но их дозы и лекарственные формы, а также приверженность пациента предписаниям по режиму применения.

Информация о профиле безопасности любого ЛС, в т.ч. спектре его НЛР, актуальна для всех участников оборота лекарств (производители, фармацевты, врачи, пациенты). Знание НЛР позволяет не только оптимизировать лекарственную терапию, но и спрогнозировать риск дальнейшего применения ЛС. НЛР могут служить основанием для изменения режима назначения лекарства и даже его отмены либо являться показанием для профилактической/лечебной коррекции.

Сведения о НЛР даже известных препаратов, давно используемых в практике врачей, могут дополняться в ходе постмаркетинговых исследований, и врач должен быть в курсе этих обновлений.

При создании приложения о НЛР редколлегия РЛС® реализует принцип профильности каждого из изданий справочников **Доктор**. Это означает, что для справочника **Доктор. Гастроэнтерология и гепатология** выбраны побочные реакции ЛС на ЖКТ, **Доктор. Кардиология** — на сердечно-сосудистую систему, **Доктор. Урология, нефрология, мужское здоровье** — на мочеполовую систему и т.д. Особым образом создаются приложения данной серии для **Доктор. Педиатрия** (указаны сведения об особенностях применения препаратов у детей разного возраста из всех полей описаний ЛС) и **Доктор. Акушерство и гинекология** (приводятся данные о возможности применения ЛС в период беременности), представляющие несомненный интерес для врачей различных специальностей.

Для справочника **Доктор. Эндокринология 2013 г.** (17-й выпуск) редколлекцией РЛС® созданы 2 подборки: в первую вошли ЛС, спектр НЛР которых включает один из признаков нарушения гипоталамо-гипофизарной функции — гиперпролактинемию, в т.ч. таким ее проявлением, как галакторея; второй перечень содержит ЛС, назначение которых может сопровождаться усилением роста волос, включая гипертрихоз и гирсутизм.

Уверены, что представленные в приложении сведения помогут врачам при постановке диагноза, молодым специалистам — в процессе формирования клинико-фармакологического мышления и, в конечном итоге, будут способствовать повышению эффективности и безопасности лечения пациентов.

Перечень ЛС, спектр НЛР которых включает нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы

Торговое название (фирма)	Нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы
Велаксин® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Редко — галакторея, повышение уровня пролактина.
Велафакс® (Teva)	Редко — галакторея; в отдельных случаях — повышение уровня пролактина.
Велафакс® MB (Teva)	Редко — галакторея, очень редко — повышение уровня пролактина.
Ганатон (Abbott Laboratories)	Повышение уровня пролактина.
Заласта® (KRKA)	Очень часто — гиперпролактинемия, но клинические проявления например галакторея — редко. У большинства пациентов уровень пролактина спонтанно нормализовывался без отмены терапии.
Клайра (Bayer Pharmaceuticals AG)	Редко — галакторея.
Кордафлекс® РД (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Очень редко — галакторея.
Коринфар® ретард (Teva)	Редко — галакторея.
Кселлион (Janssen Pharmaceutical Companies by Johnson & Johnson)	Нечасто — галакторея.
Омез® Д (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.)	Домперидон: гиперпролактинемия, в т.ч. галакторея.
Плизил (Teva)	Гиперпролактинемия/галакторея.
Рилептид® (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Галакторея.
Рисперидон Органика (Органика)	Нечасто — галакторея.
Рисполукс® (Сандоз ЗАО)	Галакторея, гиперпролактинемия.
Финлепсин® ретард (Teva)	Редко — повышение концентрации пролактина может сопровождаться в т.ч. галактореей.
ЭГОЛАНЗА (EGIS Pharmaceuticals PLC)	Очень часто — гиперпролактинемия, но клинические проявления например галакторея — редко. У большинства пациентов уровень пролактина спонтанно возвращался к норме без отмены терапии.
Элицей® (KRKA)	Очень редко — галакторея.

Перечень ЛС, спектр НЛР которых включает усиление роста волос

Торговое название (фирма)	Усиление роста волос
Адвантан (Bayer Consumer Care AG)	В редких случаях (0,01–0,1 %) может наблюдаться гипертрихоз.
Белосалик® лосьон (BELUPO d.d.)	Гипертрихоз.
Буденофальк (Doctor Falk Pharma GmbH)	Нарушение секреции половых гормонов, в т.ч. гирсутизм.
Визанна (Bayer Pharmaceuticals AG)	Нечасто — аномалии роста волос, в т.ч. гирсутизм и гипертрихоз.
Генеролон® (BELUPO d.d.)	В редких случаях отмечается гипертрихоз (нежелательный рост волос на теле, включая рост волос на лице у женщин).

Торговое название (фирма)	Усиление роста волос
Клайра (Bayer Pharmaceuticals AG)	Редко — гирсутизм, гипертрихоз.
Кортинефф (Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.)	Гирсутизм.
Ксалатамакс (Jadran Galenski Laboratorij)	Увеличение числа пушковых волос.
Мирена® (Bayer Pharmaceuticals AG)	Часто — гирсутизм.
Полькортолон (Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.)	При применении триамцинолона в течение длительного времени: гирсутизм.
Травокорт (Bayer Consumer Care AG)	Учитывая, что в состав препарата Травокорт входит ГКС для наружного применения, при применении крема на обширных поверхностях (более 10% поверхности кожи) в течение длительного времени (более 4 нед) и/или при использовании окклюзионной повязки возможно появление побочных эффектов, характерных для ГКС, в т.ч. гипертрихоз.
Финлепсин® ретард (Teva)	Редко — гирсутизм.
Эрбитукс® (МЕРК СЕРОНО)	Очень часто — гипертрихоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В., Лепяхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. - М.: Когито-Центр, 2004. - 200 с.
2. Базисная и клиническая фармакология: в 2 т./ Под ред. Б.Г. Катцунга; пер. с англ. под ред. Э.Э. Звартау. - 2-е изд. - М.-СПб.: Бином-Невский диалект. - Т. 1 - 2007. - 648 с.; Т. 2. - 2008. - 784 с.
3. Большая медицинская энциклопедия. - М.: АСТ: Астрель, 2007. - 736 с.
4. Большой медицинский энциклопедический словарь /Под ред. В.И. Бородулина. - Изд. 4-е, испр. и доп. - М.: РИПОЛ классик, 2007. - 960 с. - (Библиотека энциклопедических словарей).
5. Большой словарь медицинских терминов /Сост. Федотов В.Д. - М.: Центрполиграф, 2007. - 960 с.
6. Большой справочник лекарственных средств /Под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 3344 с.
7. Большой толковый медицинский словарь (Oxford): в 2 т./ Под ред. проф. Г.Л. Билича; пер. с англ. - М.: Вече, АСТ, 1999. - Т. 1. - 592 с.; Т. 2. - 608 с.
8. Виноградов В.М., Каткова Е.Б., Мухин Е.А. Фармакология с рецептурой/ Под ред. В.М. Виноградова. - 4-е изд., испр. - СПб.: СпецЛит, 2006. - 864 с.
9. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии/ Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др.; под ред. И.М. Перцева. - Харьков: Мегаполис, 2002. - 784 с.
10. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: в 2 т./ Под ред. Э.Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др.; пер. с англ. - М.: Практика, 2002. - Т. 1. - 1416 с.; Т. 2. - 1760 с.
11. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище. - М.: Триада-X, 2006. - 264 с.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. - 12-е изд. - М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - Ч. 1. - 704 с.
13. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье: в 2 вып. - 11-е изд. - М.: Медицина. - Вып. 1. - 1987. - 328 с.; Вып. 2. - 1989. - 400 с.
14. Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения. ОСТ ГИСЛС №91500.05.0002. - 2001.
15. Государственный реестр зарегистрированных предельных отпускных цен на лекарственные средства. - Интернет-версия Госреестра цен, 2012 г. - www.grls.rosminzdrav.ru.
16. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т. - М.: Медицинский совет, 2009. - Т. 1, ч. 1 - 648 с.; ч. 2 - 624 с.; Т. 2, ч. 1 - 568 с.; ч. 2 - 560 с.
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. - М.: Медицина, 2000. - 632 с.
18. Доказательная медицина: Ежегодный справочник/ Пер. с англ. - М.: Медиа Сфера, 2002. - 1440 с.
19. Единый перечень товаров, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) на таможенной границе и таможенной территории таможенного союза, утвержден Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 (в ред. Решений КТС от 17.08.2010. № 341, от 20.09.2010. от 20.09.2010. № 383, от 14.10.2010. № 432).
20. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. - СПб.: Питер, 2001. - 448 с. (Серия «Краткий справочник»).
21. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия»/ Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. - М.: Литтерра, 2005. - 288 с.
22. Клиническая фармакология: учеб./ Под ред. В.Г. Кукеса. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1056 с.
23. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под общей редакцией А.Г. Гилмана, пер. с англ. - М.: Практика, 2006. - 1648 с.
24. Клинические рекомендации для практикующих врачей / Пер. с англ.; под ред. И.Н.Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. - 1248 с.
25. Краткая медицинская энциклопедия: в 2 т./ Гл. ред. В.И. Покровский. - 3-е изд. - М.: Мед. энциклопедия, Крон-Пресс, 1994. - Т. 1. - 608 с.; Т. 2. - 544 с.
26. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., М.: Новая Волна, 2010. - 1216 с.
27. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), 10-й пересмотр: в 3 т. - Женева - М.: ВОЗ-Медицина, 1995. - Т. 1, ч. 1 - 698 с.; ч. 2 - 634 с.; Т. 2 - 182 с.; Т. 3 - 924 с.

28. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - СПб.: Фолиант, 2000. - 524 с.
29. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: Руководство для врачей. - СПб.: Фолиант, 2001. - 736 с.
30. Михайлов И.Б. Основы рациональной фармакотерапии. - СПб., 1999. - 474 с.
31. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. - М.: Бионика, 2002. - 356 с.
32. Патудин А.В., Мищенко В.С., Ильенко Л.И. Гомеопатические лекарственные средства, разрешенные в Российской Федерации для применения в здравоохранении и ветеринарии. - 5-е изд., испр. и доп. - М.: ВАЛАНГ, 2008. - 316 с.
33. Полный медицинский справочник/Пер. с англ. Е. Махияновой и И.Древал. - М.: АСТ, Астрель, 2006. - 1104 с.
34. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (с изменениями от 6 февраля, 17 ноября 2004 г., 8 июля 2006 г., 4 июля 2007 г., 22 июня, 21, 31 декабря 2009 г., 21 апреля, 3, 30 июня, 29 июля, 30 октября, 27 ноября, 8 декабря 2010 г., 25 февраля, 11 марта, 7 июля, 6 октября 2011 г.).
35. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. №964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ».
36. Постановление Правительства РФ №865 от 29 октября 2010 г. «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов».
37. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. - 464 с.
38. Приказ Минздрава России от 1 августа 2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления».
39. Приказ Минздрава России от 13 августа 2012 г. № 82н «Об утверждении формы регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения».
40. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 сентября 2010 г. № 805н «Об утверждении минимального ассортимента лекарственных препаратов для медицинского применения, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями от 26 апреля 2011 г.).
41. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».
42. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10 ноября 2011 г. № 1340н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».
43. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26 февраля 2006 г. № 36 «О государственной регистрации биологически активных добавок к пище».
44. Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта: Рук. для практикующих врачей/ Л.И. Дворецкий, П.Р. Абакарова, Н.С. Алексеева, Е.К. Баранская и др.; Ред.-составитель Л.И. Дворецкий. - М.: Литтерра, 2007. - 976 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 18).
45. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук. для практикующих врачей/ И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева, С.Д. Арапова и др.; под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2006. - 1080 с. (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 12).
46. Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию. - Интернет-версия реестра санитарно-эпидемиологических заключений Роспотребнадзора, 2012 г. - www.rospotrebnadzor.ru.
47. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ. - М.: Мир, 2000. - 592 с.
48. Российская энциклопедия биологически активных добавок к пище: Учебное пособие/ Под общ. ред. В.И. Петрова, А.А. Спасова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 1056 с.

49. Руководство по лабораторным методам диагностики. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 800 с.
50. Руководство по медицине. Диагностика и терапия: в 2 т. / Пер. с англ.; под ред. Р.Беркоу, Э.Флетчера. - М.: Мир, 1997. - Т. 1. - xxxiv + 1044 с.; Т. 2. - xiv + 872 с.
51. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств/ Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 768 с.
52. Справочник лекарственных средств с типовыми фармстатями для отработки навыков и умений выбирать лекарственные средства для больных с различными заболеваниями/ Под ред. Р.У. Хабриева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 512 с.
53. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета. - М.: Ньюдиамед, 2009. - 480 с.
54. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я /Под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1328 с.
55. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. - 2-е изд. - М.: Практика, 2000. - 880 с.
56. Федеральный закон №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями от 27 июля, 11 октября, 29 ноября 2010 г.).
57. Федеральный закон №271-ФЗ от 11 октября 2010 г. «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"».
58. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)/ Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. - Вып. XIII. - М.: Эхо, 2012. - 980 с.
59. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Когелет, 2002. - 432 с.
60. Шашкова Г.В., Лепехин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств - 13-е изд., перераб. и доп. - М.: ФАРМЕДИНФО, 2011. - 592 с.
61. Энциклопедический словарь медицинских терминов: в 3 т./ Гл. ред. Б.В. Петровский. - М.: Советская энциклопедия, 1982. - Т. 1. - 464 с.; Т. 2. - 448 с.; Т. 3. - 512 с.
62. Энциклопедический словарь медицинских терминов/ Гл. ред. В.И. Покровский. - 2-е изд. - М.: Медицина, 2001. - 960 с.
63. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации/ Г.Я. Шварц. - М.: Литтерра, 2008. - 576 с.
64. Энциклопедия взаимодействий лекарственных препаратов /Под ред. Е.Г.Лобановой, Г.Л. Вышковского. - М.: Либрофарм, 2012. - 1032 с.
65. Ожиков С.Д. Лекарственные средства. Полный словарь-справочник. - М.: Эксмо, 2010. - 672 с.
66. ATC Index with DDDs /WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2005. - 128 p.
67. Beers M.H., Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. - 17th ed. - Merck Research Laboratories, 1999. - 2832 p.
68. Cotran R.S., Kumar V., Collins T.R. Pathologic Basis of Disease. - 6th ed. - Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo: W.B. Saunders Company, 1999. - 1424 p.
69. Coustan D.R., Mochizuki. Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy. - 3rd ed. - Philadelphia; New York: Lippincott-Raven publishers, 1998. - 510 p.
70. International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances. - Geneva: World Health Organization, 1996. - №9. - 890 p.
71. PDR Medical Dictionary. - 2nd ed. - Medical Economics Company, 2000. - 2098 p.
72. PDR Generics. - 3rd ed. - Medical Economics Data, 1997. - 3214 p.
73. PDR for Herbal Medicines. - 2nd ed. - Thomson PDR, 2000. - 862 p.
74. Physicians Desk Reference. - 66th ed. - Thomson PDR. - 20012. - 3152 p.
75. Physicians Desk Reference. Companion Guide. - Medical Economics Company, 2002. - 1736 p.
76. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. Pharmacology. - 4th ed. - Edinburgh; London; New York; Philadelphia; Sydney; Toronto: Churchill Livingstone, 1999. - 830 p.
77. Red Book 2002 Drug Topics. - Thomson Medical Economics, 2002. - 840 p.
78. Rote Liste 2012. - Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main. - 2012. - 2224 p.
79. Side Effects of Drugs Annual/ Ed. by J.K. Aronson. - Elsevier. - 2012. - 1104 p.
80. Stockley's Drug Interactions/ Ed. by Karen Baxter. - 9th ed. - London - Chicago, Pharmaceutical Press, 2010. - 1798 p.
81. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. - 13th ed. - Merck and Co., Inc., USA, 2001. - 2590 p.
82. The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение/ гл. ред. Марк Х. Бирс; пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. - 2-е изд. - М.: Литтерра, 2011. - 3744 с.
83. USP Dispensing Information. V. 1. - 23rd ed. - Micromedex, Inc., USA, 2003. - 3052 p.

Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор
Справочное издание для врачей
Выпуск 17
Доктор. Эндокринология

Подписано в печать 25.10.2013.

Выход в свет 25.11.2013

Формат 70х100/32. 21,5 печ.л.

Тираж 5 000 экз. Заказ №

Свободная цена.

Адрес издателя: 127083, Москва, ул. В. Масловка, д. 28, корп. 2, пом. 2, к. 12,

Адрес редакции: 123007, Москва, 5-я Магистральная ул., д. 12, а/я 28,

тел. (495) 258-97-03

факс (495) 258-97-07

e-mail: sale@rlsnet.ru

Отпечатано: ООО «ДжейДезигн»

428019, г. Чебоксары, пр. Мира, д. 10;

тел.: (8352) 56-44-84; факс: 28-90-71